

Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

6



Urgencias neurológicas

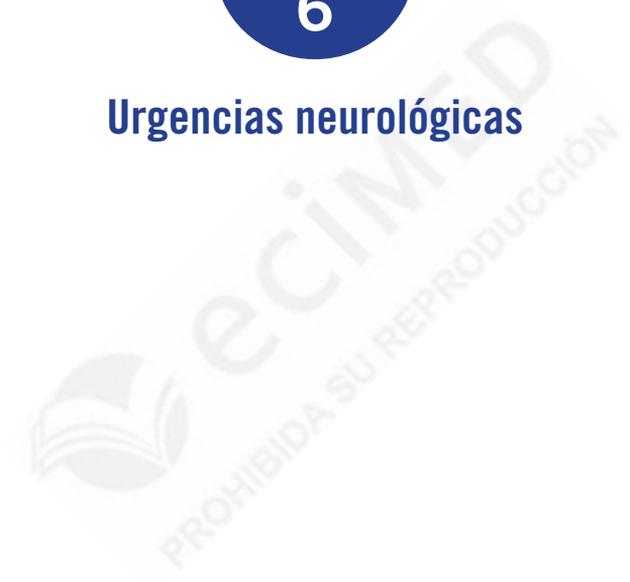
Editorial Ciencias Médicas

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

6

Urgencias neurológicas



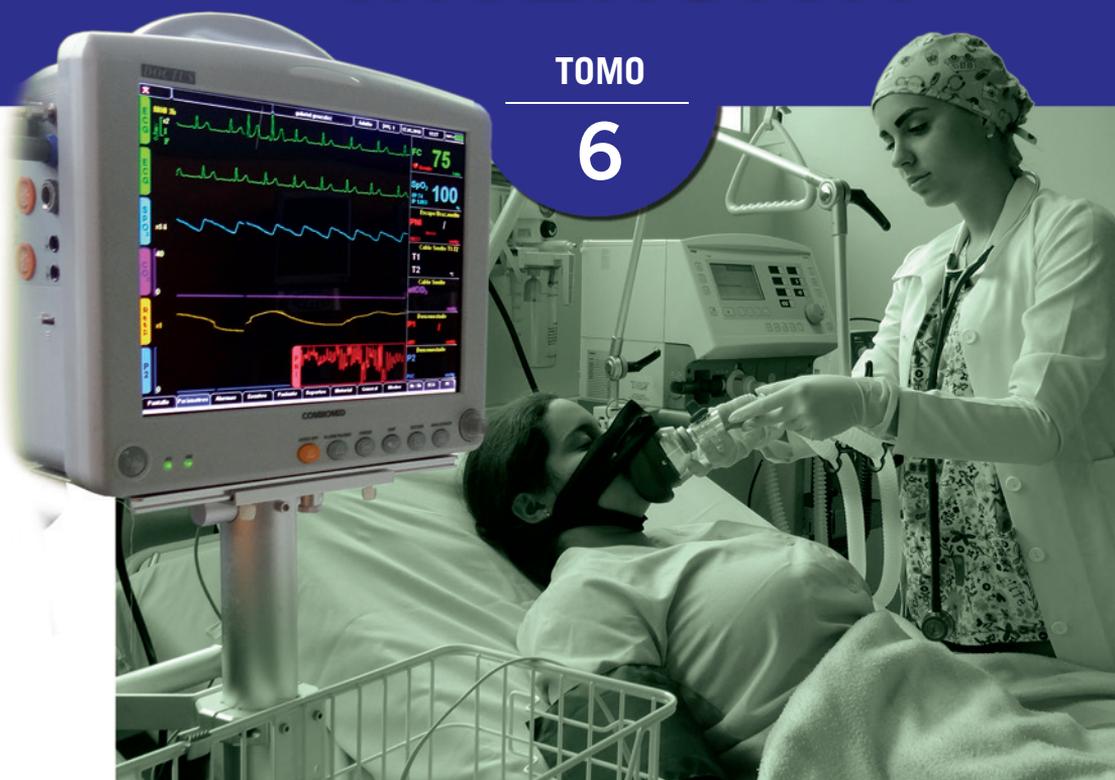
Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

6



Urgencias neurológicas

 **ecimed**
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Terapia intensiva. Urgencias neurológicas / Armando Caballero López... [et al.].

T. 6; 3a. ed. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.

13 t.: il., tab. — (Ciencias Médicas. Serie Medicina Intensiva y Emergencias)

-

-

Cuidados Críticos, Coma, Monitoreo Fisiológico, Hemorragia Subaracnoidea, Infarto Cerebral, Accidente Cerebrovascular, Hemorragia Cerebral, Estado Epiléptico, Miastenia Gravis, Síndrome de Guillain-Barré, Muerte Encefálica, Polineuropatías, Enfermedades Musculares Neuroprotección, Encefalopatías/metabolismo

WX 218

Revisión técnica: Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Edición: Lic. Patricia L. George de Armas y MSc. Danayris Caballero García

Diseño y emplane: D.I. Meylín Sisniega Lorigados

Ilustraciones: Marcos Rubén Ramos Mesa

Primera edición, 1989

Segunda edición, 2006-2009

© Armando Caballero López, Mario Antonio Domínguez Perera,
Armando Bárbaro Pardo Núñez y Anselmo Antonio Abdo Cuza, 2020

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-606-8 Obra completa

ISBN 978-959-313-819-2 Tomo 6

ISBN 978-959-313-841-3 (PDF)

ISBN 978-959-313-820-8 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23 No. 654 entre D y E, El Vedado, La Habana

CP 10400, Cuba

Teléfono: +53 7 836 1893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Sito web: www.ecimed.sld.cu

AUTORES PRINCIPALES

Armando Caballero López

Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Asistente Extranjero en Reanimación Médica en hospitales de París, Francia. Miembro Titular y de Honor de las sociedades cubanas de Anestesiología y Reanimación y de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Antonio Domínguez Perera

Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Miembro Titular de las sociedades cubanas de Medicina Intensiva y Emergencias y de Medicina Interna. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Armando Bárbaro Pardo Núñez

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Miembro Titular y de Honor de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Anselmo Antonio Abdo Cuza

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Miembro Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

COAUTORES

José Ramón Ruiz Hernández. Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista de II Grado en Administración de Salud. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Luis Rodríguez Monteagudo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

Armando David Caballero Font. Máster en Infectología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Wilder Reinoso Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Ramiro Ramos Ramírez. Máster en Educación Médica. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jesús Arturo Satorre Ygualada. Máster en Cardiología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alexis Morales Valderas. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Eduardo Fernández Ruiz. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Marcos Castro Alos. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Pedro Padilla Frías. Máster en Endocrinología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Carlos Herrera Cartaya. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, creating a coordinate system. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart's electrical activity.

José Luis Aparicio Suárez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alexis Corrales Gutiérrez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Ana Luisa Alonso Mariño. Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas, en Enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Orlando Hernández Cuba. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Hisyovi Cárdenas Suri. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Lilia María Ortega González. Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alfredo Espinosa Brito. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Amaury Chang Cruz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Abdel Elicio Peña Quijada. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Yanet Silva Albear. Licenciada en Psicología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Nora Lim Alonso. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jorge Luis Pico Peña. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alejandro Aréu Regateiro. Máster en Bioética. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Tania María Fernández Hernández. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Pediatría. Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial José Martí, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Celestino Fusté Jiménez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Isabel Cristina Marimón Carrazana. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Luis Sergio Quevedo Sotolongo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Ricardo Arturo Arteaga Mora. Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital Manuel Espejo. Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador.

Jorge Alain Caballero Font. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

David Orlando León Pérez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Wilfredo Hernández Pedroso. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Militar Central Luis Díaz Soto, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Roberto Héctor Henry Knight. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Agostinho Neto, Guantánamo. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Cuba.

Víctor Navarrete Zuazo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Adrián Gómez Alemán. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neumología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Fernando Acosta Coba. Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital San Vicente de Paul de Ibarra. Ecuador.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

Orellys Gómez González. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Volfredo Camacho Assef. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Ernesto Martínez Orellana. Ingeniero Mecánico. Experto en ventiladores mecánicos. Taller Provincial de Electromedicina de Villa Clara. Cuba.

Iván Moyano Alfonso. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Zadis Navarro Rodríguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Antonio Esquinas Rodríguez. Doctor en Medicina. Intensivista. Profesor Titular. Presidente de la Asociación Internacional de Ventilación Mecánica no Invasiva. Director de la Escuela de Ventilación Mecánica no Invasiva. Hospital General Universitario Morales Massaguer. Universidad de Murcia. España.

Antolín Romero Suárez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Fisiología Médica. Perfusionista. Profesor Titular. Hospital Pediátrico Universitario William Soler, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juliette Suárez López. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Emi Hernández Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Osvaldo González Alfonso. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Nuria Rosa Iglesias Almanza. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Alejandro Úbeda Iglesias. Doctor en Medicina. Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Estepona. Málaga. España.

Julio Guirola de la Parra. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas y en Educación Superior. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de

II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Vinko Tomicic Flores. Doctor en Medicina. Profesor Universitario. Jefe Técnico de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Indisa de Santiago de Chile. Universidad de Finis Terrae de Santiago de Chile. Chile.

Mauro López Ortega. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Raimundo Carmona Puerta. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Turrent Figueras. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado de Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Carlos Angulo Elers. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Roberto Casola Crespo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Lázaro José Ramírez Lana. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Francisco Luis Moreno Martínez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Enrique García Salas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

José Carlos López Marín. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Roger Mirabal Rodríguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, with the vertical lines being more prominent. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart rhythm.

Ebrey León Aliz. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología Profesor Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Aniceto Enrique León Moreno. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Consultante. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Antonio Castro Expósito. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alberto Morales Salinas†. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Javier Sobrino Martínez. Doctor en Medicina. Especialista del Servicio de Urgencias. Hospital Fundación l'Espirit Saint de Santa Coloma de Gramanet. Barcelona. España.

Héctor del Cueto Espinosa†. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General y Cirugía Cardiovascular. Profesor Titular, Consultante y de Mérito. Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Israel Serra Machado. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Iguer Fernando Aladro Miranda. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rosendo Seferino Ybargollín Hernández. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Gustavo de Jesús Bermúdez Yera. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General y Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jesús Pérez Nellar. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Titular de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Walter Videtta. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia



Intensiva. Presidente del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Gustavo Giovanni Domeniconi. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Argentina.

César Marcelo Costilla. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Miembro del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Profesor Universitario. Coordinador de Unidad de Cuidados Intensivos del Sanatorio de la Trinidad Fleming de San Isidro. Buenos Aires. Argentina.

Blanca Corina Pupo Bellini. Doctora en Medicina. Neurointensivista. Profesora Agregada. Miembro del Grupo de Neurointensivismo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Hospital de Clínicas de la Universidad de la Región de Montevideo, Uruguay. Universidad de Ciencias Médicas de Montevideo. Uruguay.

Armando Cacciatori Castro. Doctor en Ciencias. Instituto Nacional de Trasplante y Donación de Células, Tejidos y Órganos de Montevideo. Uruguay.

Daniel Agustín Godoy. Doctor en Ciencias. Especialista en Cuidados Neurointensivos de la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Sanatorio Pasteur de Catamarca, Argentina. Profesor Titular. Miembro del Grupo de Neuromonitoreo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad Nacional de Catamarca. Argentina.

Daymara del Río Bazán. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Intensiva y Emergencias. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Marcos Luis García. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Miriam Batule Domínguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Profesora Instructora. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rafael Enrique Cruz Abascal. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Juan Carlos Hernández San Blas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Odalys Marrero Martínez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.

Roberto Castellanos Gutiérrez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Emilio Bustillo Solano. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Adjunto. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Camilo Cienfuegos Gorriarán, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Yenisey Quintero Méndez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

María Elena Rivas Alpízar. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Endocrinología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Olga Lidia Alonso Mariño. Doctora en Medicina. Máster en enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Cestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Bárbaro Medina Rodríguez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Agnerys López Sacerio. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Manuel Antonio Arce González. Máster en Bioética y Psicología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Berta Odalys Ferrera Morales. Máster en Administración. Doctora en Medicina Veterinaria. Médica Veterinaria y Técnica de Distribución de Sangre y Derivados en el Banco de Sangre Provincial de Villa Clara. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rolando Riera Santiesteban. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.



Carmen Bosch Costafreda. Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias en el Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Juan Antonio Suárez González. Máster en Atención Integral a la Mujer. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jorge Enrique Díaz Mayo†. Doctor en Medicina. Especialista I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Vicia Mercedes Sánchez Ávalos. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Danilo Nápoles Méndez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Juan Francisco Rocha Hernández. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Manuel Maurilio Basulto Barroso. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Raúl Antonio Pérez Sarmiento. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Moisés Aramís Santos Peña. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Elías Guilarte García. Máster en Virología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Caridad Soler Morejón. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Titular. Profesora Titular. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

José Francisco Martínez Delgado†. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Adriel Viera Paz. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Héroes de Baire, Isla de la Juventud. Filial de Ciencias Médicas de la Isla de la Juventud. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alexis Álvarez Plasencia. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Municipal Tomás Carrera Galiano, Trinidad, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Alfredo Lázaro Marín Pérez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Profesor Titular en Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.

José Ramón Cartaya Irastorza. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Pediatría y Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Yamilet Segredo Molina. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Julio César González Aguilera. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva. Profesor Titular. Hospital General Provincial Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

Richard Phillip Dellinger. Doctor en Ciencias. Doctor en Medicina. Especializado en Enfermedades Pulmonares, Medicina Interna y Cuidados Intensivos. Profesor Titular de Medicina. Universidades de Cooper y Camden de Nueva Jersey. Estados Unidos.

Pedro Ramón Nieto Prendes. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

René Zamora Marín. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Berta Alejandrina González Muñoz. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Hilev Larrondo Muguercia. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Moisés Morejón García. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Presidente de APUA Cuba. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Reynol Rubiera Jiménez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Gedy Leal Alpízar. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Humberto Guanche Garcel. Máster en Epidemiología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Joaquín Albarrán, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Rafael Suárez Domínguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Bárbara Haliberto Armenteros. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin, Holguín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

Rodolfo Eliseo Morales Valdés. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jorge Luiz da Rocha Paranhos. Doctor en Medicina. Neurocirujano. Director de la Sección de Trauma de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía (FLANC). Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injurias Cerebrales. Intensivista Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de la Santa Casa de Sao Joao do Eei. Minas Gerais. Brasil.

Francisco Urbay Ceballos. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Lázaro Sánchez Olazábal. Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Asuncion Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

Pedro Manuel Bueno Rodríguez. Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Haddel Garzón Cabrera. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rolando Enrique Delis Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Adrián Marcos Mellado Pérez. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Yosvany Medina Garrido. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Amadys Suárez Herrera. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rey Cosme Rodríguez Vázquez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar y Consultante. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Francisco Cordié Muñoz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Gustavo Alonso Pérez Zabala. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Leonel Fuentes Herrera. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Liván Santana Chil. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

David Wilfredo Suárez Prieto. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Francisco Gómez Peire. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Namibia Espinosa Nodarse. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juan Carlos López González. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juan Antonio Gutiérrez Martínez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Maritza Pérez Silva. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jesús Isaac de Armas Prado. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rodríguez Leonardo. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Diplomado en Desastres. Hospital Do Prenda de la República Popular de Angola. Profesor Asociado. Universidad Jean Paget. Angola.

Cecilio González Benavides. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Dalilis Druyet Castillo. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Daniel González Rubio. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Hubert Blas Rivero Martínez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

Ángel Antonio Urbay Ruíz. Máster en Urgencias Médicas y Educación Médica Superior. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.



Milena Duque Vizcaíno. Máster en Urgencias Médicas y en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

José Manuel Torres Maceo. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Irene Fiterre Lancís. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Rosa María Arocha Hernández. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesora Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jorge Pérez Ávila. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Infectología Clínica. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jesús Valdés Casanova. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Omar Batista Kuchinski. Máster en Infectología y Enfermedades tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Becket Argüello López. Máster en Dolor. Doctor en Medicina. Anestesiólogo e Intensivista de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Managua. Nicaragua.

Cecilia del Pozo Hessing. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Víctor René Navarro Machado. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Dalsy Torres Ávila. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Salvador Allende, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.



Julio Alfredo Blanco Ruíz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Idoris Cordero Escobar. Doctora en Ciencias y Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Titular. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milán Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Antonio González Gómez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milán Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Aquiles Camejo Pérez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Benito Saínz González de la Peña. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Julio César Gandarilla Sarmientos. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Eleana Pacheco Álvarez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesora Asistente. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Roberto Bermúdez Yera. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

DEDICATORIA

Desde su primera edición en 1989, este libro ha estado dedicado al Comandante en Jefe de la Revolución Cubana, Dr. Fidel Castro Ruz, por su extraordinario esfuerzo, desinterés personal, alta dosis de altruismo y dedicación en favor del pueblo de Cuba y de otros países del mundo. En esta ocasión, la obra saldrá publicada después de su desaparición física, tan sentida y sufrida por la mayoría del pueblo cubano y por millones de personas en el mundo. Por estas razones, el libro no puede tener otro agradecimiento; sin Fidel y sin la Revolución que él construyó, esta obra nunca hubiera existido.

Muchas gracias,

¡Hasta la victoria siempre!

*Dr. C. Armando Caballero López
Dr. Mario Antonio Domínguez Perera
Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*

PRÓLOGO

En las últimas décadas del siglo pasado y en lo que va del presente, los cuidados intensivos han experimentado un impetuoso desarrollo en todo el mundo. El descubrimiento de potentes antibióticos, el perfeccionamiento de equipos y novedosas técnicas de ventilación artificial, la monitorización de diferentes sistemas orgánicos basada en principios fisiopatológicos y enfocada en el paciente particular, los avanzados procedimientos depuradores, entre otros, forman parte del acontecer diario de las unidades de atención al paciente grave.

Además, los profesionales de la salud que atienden a pacientes críticos en las salas de cuidados intensivos enfrentan, con creciente frecuencia, retos que requieren una continua preparación teórica y la adquisición de habilidades y destrezas propias de la especialidad. La resistencia antimicrobiana, cada vez más difícil de tratar, las reacciones adversas a fármacos, la enfermedad tromboembólica, las complicaciones de la ventilación artificial mecánica, el ingreso cada vez más frecuente de grupos de pacientes con características particulares que requieren una atención diferenciada (gestantes y puérperas, pacientes de la tercera edad, con enfermedades malignas, entre otros) imponen un desafío permanente y un gasto de recursos materiales y humanos sin precedentes en la historia de la medicina.

Siempre he tenido la convicción de que un libro de cualquier rama de la medicina, pero particularmente de cuidados intensivos, debe cumplir tres objetivos para perdurar en el tiempo: mantener un equipo de autores y colaboradores comprometidos con la obra, incorporar los conocimientos más recientes de las ciencias médicas y cumplir el encargo social para la enseñanza de las nuevas generaciones. Por esta razón, cuando el profesor Armando Caballero me pidió escribir el prólogo de esta nueva edición de Terapia intensiva, que marca la mayoría de edad del proyecto, consideré varios aspectos que no podría soslayar.

En primer lugar, se impone destacar la necesidad de un texto como este que, a la luz de los más avanzados conocimientos internacionales, muestra también una perspectiva cubana, con adaptaciones a nuestras condiciones específicas y con la incorporación de resultados de investigaciones, guías de práctica clínica y protocolos asistenciales realizados por autores cubanos. Así, es preciso destacar el encomiable esfuerzo de los autores y colaboradores de la obra, encabezados por el profesor, Doctor en Ciencias, Armando Caballero López, gloria de los cuidados intensivos en Cuba y Latinoamérica, con muchos años de dedicación a la asistencia directa, la docencia y la investigación, quien realizó un titánico esfuerzo en la selección de autores, la actualización de los temas y la revisión exhaustiva de todos los capítulos de la obra. Junto a él, un nutrido grupo de especialistas de varias generaciones, seleccionados por todo el país por su

reconocido prestigio, se enfrascaron en consolidar un texto que logra una difícil combinación en la literatura científica: ser ameno y a la vez enciclopédico, y que ya es de referencia para intensivistas y emergencistas cubanos y extranjeros.

La obra, constituida en la literatura básica para la especialidad de Medicina Intensiva y Emergencias en Cuba, puede ser utilizada también por estudiantes de medicina, residentes y especialistas de otras ramas de las ciencias médicas. Es, sin lugar a dudas, “nuestro” libro de Medicina Intensiva y Emergencias, uno de los mejores escritos en español, y debemos sentirnos orgullosos de ello. Redactado en un lenguaje claro, coherente, sin rebuscamientos ni frases o palabras superfluas, con Hemingway y no Víctor Hugo como ideal, está ordenado por sistemas y capítulos, lo que permite la búsqueda rápida de información, enfocada no solo a los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, sino también con referencias actualizadas sobre la compleja fisiopatología de las enfermedades que a diario enfrentamos los intensivistas, pero sin olvidar las referencias a los procedimientos y técnicas propios de la especialidad.

Estamos convencidos que esta obra será de gran utilidad para nuestros profesionales de la salud, que tienen como misión fundamental la de brindar una asistencia médica altamente profesional, ética y humana a nuestro pueblo, al que nos debemos y del cual formamos parte indisoluble.

Dr. C. Albadío Pérez Assef

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias

Especialista de II Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva y Emergencias

PREFACIO

Después de más de 30 años escribiendo sobre la terapia intensiva en Cuba, saldrá a la luz esta cuarta edición, la cual incluye importantes cambios en diseño, estructura y objetivos. En primer lugar, se quiso hacer un libro más cubano y a la vez universal, dirigido al mundo hispánico, y en este sentido se ha incorporado un mayor número de profesionales especializados en Medicina Intensiva y Emergencias, o estrechamente vinculados a esta especialidad, de casi todas las provincias cubanas y de nueve países extranjeros. Por primera vez se solicitaron opiniones sobre qué debía tener el libro y quiénes lo podían escribir, lo que motivó que en esta edición aparezcan varias secciones totalmente nuevas, como las de urgencias traumáticas, urgencias posoperatorias, enfermedades gastrointestinales y hepáticas, urgencias sépticas y enfermedades emergentes y reemergentes, así como también se ampliaron considerablemente las de generalidades, ventilación mecánica, urgencias cardiovasculares, urgencias nefrológicas, endocrinológicas, hematológicas y obstétricas. Se repiten títulos de capítulos pero no contenidos y, además, se ha disminuido el tamaño y la cantidad de páginas de los volúmenes con respecto a las ediciones anteriores, lo que los hace más manipulables. Así mismo, están divididos por especialidades, lo que facilita la lectura y la comodidad de transportación y manejo por el lector.

Todo se ha renovado... De los 175 autores que participan en esta edición, solo dos participaron en la primera edición y 22 que participaron en la segunda. Las cifras de autores que han participado en estas ediciones han aumentado progresivamente, en pos de perfeccionar, actualizar y profundizar en nuestra obra común.

A diferencia de las ediciones anteriores, al profesor Caballero, clásico autor principal y fundador, acompañan en esta nueva edición cuatro autores principales, profesionales altamente calificados en terapia intensiva y colaboradores incondicionales en materia de la novedad y la calidad de esta edición. Además, hay un grupo numeroso de coordinadores de secciones que han desempeñado una importante función en la selección, la revisión y el perfeccionamiento de los 197 capítulos actuales, lo que convierte la obra en una especie de tratado de medicina intensiva. Se espera que este valioso y numeroso grupo de profesionales que ha contribuido a darle vida y vigencia al libro lo mantengan actualizado en un futuro próximo, como un apoyo considerable a la formación de los intensivistas y al incremento de la calidad de la medicina intensiva cubana y de otros países, y, con ello, a la satisfacción de las necesidades asistenciales de nuestros pueblos en cuanto a esta especialidad.

Una obra de tal magnitud hubiera sido imposible sin el encomiable esfuerzo y profesionalidad de este gran número de autores, lo que la hace integral, amplia, actualizada y respondedora de las necesidades asistenciales de la gran mayoría de los

pacientes graves que tienen posibilidades para recuperarse. Asimismo, se aportan conocimientos y experiencias necesarias para la formación de los intensivistas, y a la par se entrega un conveniente instrumento de consulta para impartir docencia y para mejorar la calidad de la asistencia médica.

Desde el comienzo de esta obra hemos recibido una inapreciable ayuda de las compañeras Lourdes Rodríguez Méndez y Odalys Águila García, así como la inapreciable y siempre presente ayuda de la dirección del Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Villa Clara y sus integrantes, y la valiosa ayuda del Ing. Eduardo González de la Universidad Central de Las Villas. Sin la ayuda de este valioso grupo de compañeros, esta obra no hubiera podido presentarse a la Editorial Ciencias Médicas, donde se desarrolló todo el proceso de edición, el cual estuvo encabezado por los editores principales: Ing. José Quesada Pantoja, Dra. Nancy Cheping Sánchez, Lic. Patricia L. George de Armas y MSc. Danayris Caballero García. Estos compañeros estuvieron auxiliados por el equipo de profesionales consagrados que integran la prestigiosa editorial cubana. A todos ellos llegue el máximo reconocimiento de los autores por haberle dado a la obra el toque final de un producto terminado que esperamos sea del agrado y la satisfacción de sus lectores.

Muchas gracias,

*Dr. C. Armando Caballero López
Villa Clara, 2018*

PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

Este libro es el resultado del esfuerzo y la dedicación de un colectivo de galenos cubanos que ha sentado pautas en lo que se refiere a la asistencia médica, la docencia y la investigación en la medicina intensiva. Este grupo se ha multiplicado con especialistas hacia las provincias centrales y ha extendido sus resultados, habilidades y conocimientos. Además, ha proyectado en Villa Clara diferentes eventos de carácter nacional, en los cuales han participado los compañeros de mayor experiencia del país y también los especialistas jóvenes: esto ha permitido un fuerte intercambio que ha facultado la generalización de las mejores prácticas, por la calidad de las intervenciones.

Este colectivo trabajó arduamente en el asesoramiento, enseñando y tutorando, en Villa Clara, al grupo de jóvenes médicos que hizo el primer pilotaje de la emergencia médica en ambulancias a lo largo del país; ellos laboraban, a la vez, en las unidades de cuidados intensivos y en las ambulancias, con elevada cantidad de horas extras. Esto permitió llegar al Sistema Integrado de Urgencias Médicas que existe hoy en todo el país porque la emergencia médica era el eslabón perdido de la cadena de la vida en el Sistema Nacional de Salud.

Con la presentación de esta importante obra se asumen vanas responsabilidades: primera, ejecutar una honrosa misión que no nos corresponde: segunda, hacerlo en nombre del profesor Sergio Rabell, quien, como padre de la Medicina Intensiva en Cuba, no pudo estar físicamente con nosotros en este momento para ajustar la proyección y el contenido del libro, y hacer su presentación, como el capitán que siempre ajustó las velas en cada tormenta: tercera, plantear que esta obra tiene condiciones para ser el libro de texto de la residencia en esta especialidad, tanto en Cuba como en otros países; cuarta, reconocer la valentía y perseverancia del profesor Caballero y su equipo, al proponerse una encomiable tarea y realizarla, superando con calidad todos los obstáculos y demostrando que si se puede.

En el material hay una seria y minuciosa revisión actualizada de cada tema, que ha sido posible gracias a la interacción entre el autor y los coautores. Por el amplio y profundo abordaje temático, no solo supera al libro que lo antecedió, sino que lo hace comparable a los diferentes textos clásicos de la medicina intensiva. La actualización de los temas tratados y la participación de algunos compañeros de otras provincias dentro del colectivo de autores viabilizan la posibilidad de que el libro se convierta en texto de estudio y consulta de todos los médicos de la isla, tanto en esta especialidad como en las especialidades afines.

Para el colectivo de autores debe constituir una meta la edición periódica de esta obra, con el fin de mantenerla actualizada, porque en este perfil los cambios son

constantes y, en muchos aspectos, los libros caducan rápidamente. A su vez, sería enriquecedor incorporar en cada nueva edición, dentro del colectivo de autores, a todos los especialistas del país que puedan brindar un aporte valioso y, de esta forma, superar con la nueva edición, la precedente.

Este libro es el mejor texto histórico que sobre medicina intensiva se haya escrito en Cuba; se considera entre los mejores en Latinoamérica y el más actualizado al alcance de nuestros médicos. Por tanto, mantener la actualidad y mejoría constante de cada edición debe ser el objetivo supremo, por tratarse de un material dirigido a los médicos de un Sistema de Salud organizado para brindar servicio gratuito y de calidad a todo un pueblo a lo largo y ancho de la isla, y cuyos autores constituyen una selección de esos mismos médicos. Si en cada edición se amplía con calidad el colectivo de autores, se mejorará el libro y también la asistencia médica al pueblo, que es el objetivo más sagrado. Además, por medio de este libro se podrá colaborar con otros pueblos, ya sea con nuestros propios médicos en la docencia y la asistencia, o simplemente, con el mensaje de educación y enseñanza que trasmite.

*Dr. Álvaro Sosa Acosta
Profesor Auxiliar. Especialista de II Grado en Terapia Intensiva
Director Nacional del Sistema Integrado de Urgencias Médicas
de la República de Cuba*



ecim
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PREFACIO A LA SEGUNDA EDICIÓN

Al concluir la segunda edición de *Terapia Intensiva*, 17 años después de la primera, durante los cuales han ocurrido extraordinarios avances en esta especialidad, en el mundo y en nuestro país, es lógico pensar que los cambios en la concepción de esta obra y en sus objetivos y alcance también sean de consideración.

De los 46 colaboradores que participaron en la primera edición, 13 vuelven a colaborar en esta segunda edición: entre las ausencias lamentamos, muy especialmente, la desaparición física de tres eminentes profesores villaclareños: Ángel Medel Díaz Alba, Rolando Cuadrado Machado y Teodoro Machado Agüero, pilares de la medicina revolucionaria cubana y ejemplos inolvidables como artífices de los avances y el desarrollo de la medicina en esta provincia; otros han pasado a desarrollar diferentes actividades en el campo de la medicina, que los han alejado un tanto del intensivismo.

No obstante, los colaboradores en esta edición se incrementan a 82, en representación de 22 especialidades de la medicina, en lugar de las 13 de la edición anterior; por otra parte, el hecho de que en los años que transcurrieron entre el comienzo de la primera edición y la terminación de la segunda, se formaran en Villa Clara más de 150 intensivistas, posibilitó que el número de colaboradores directamente relacionados con la atención del enfermo grave, a tiempo completo, aumentara de forma considerable, a pesar de la inclusión, por primera vez, de colaboradores en las especialidades de ginecología y obstetricia, farmacología, inmunología, bioquímica, neumología, cardiocirugía, angiología, electrofisiología y psicología, en estrecha vinculación con la atención al paciente grave.

La estructura del libro se ha modificado de manera tal que no hay en esta edición ningún capítulo idéntico a los de la anterior: todos se han actualizado, se han modificado muchos títulos y, sobre todo, se han incluido nuevos capítulos que abarcan, de forma integral, los aspectos principales de la medicina intensiva. El número de capítulos se ha elevado de 45 a 125 y se han agrupado en 14 secciones, entre las que se encuentra una dedicada a la información básica sobre los mecanismos de lesión y muerte celular, que es totalmente nueva.

La bibliografía, al igual que en la edición anterior, no se ha acotado: solo se pretende que el lector con afán de profundizar en algún tema en particular disponga de una bibliografía básica que le permita lograr sus objetivos.

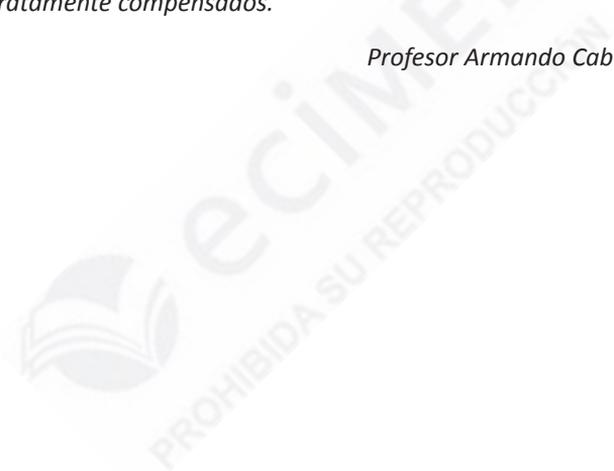
La terminación de una obra de esta naturaleza implica enormes sacrificios y desvelos por parte de los autores y el personal auxiliar que colabora en la mecanografía, la fotografía, la confección de gráficos y las revisiones ortográficas y filológicas, así como un intensivo trabajo de edición e impresión. Por tal motivo, quiero agradecer a todos

los que han hecho posible que esta obra sea una realidad y, particularmente, a Lourdes Rodríguez Méndez, quien ha dedicado innumerables horas de trabajo profesional a la presentación de la obra.

La medicina intensiva es una especialidad en constante avance científico-técnico, de manera que es imposible lograr en un libro la actualización permanente en todos sus temas. Por esa razón, la obra está especialmente dirigida a los que comienzan la especialidad y a especialistas jóvenes, pero, sin lugar a duda, la revisión constante de la literatura actualizada siempre será un componente obligado al estudiar los capítulos aquí presentados.

Si con la lectura de este texto se logra contribuir a la formación de las nuevas generaciones de intensivistas cubanos, quienes tendrán la misión de mejorar y optimizar los resultados de la atención al paciente grave en nuestro país, los esfuerzos de los autores serán gratamente compensados.

Profesor Armando Caballero López



PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

El desarrollo incesante de la ciencia y la técnica en nuestros días incorpora constantemente nuevos adelantos al quehacer del ejercicio médico, y constituye un reto que obliga a recibir un nivel mínimo de información para poder dar respuesta a las exigencias de la medicina moderna. Esta necesidad es tanto más imposable cuando se trata de la atención al paciente grave, la mayoría de los cuales son atendidos actualmente en las llamadas unidades de terapia intensiva.

El médico responsabilizado con esta modalidad de atención asistencial y actualizada no tiene habitualmente a mano la extensa literatura necesaria que permita en un momento determinado ofrecer la orientación más atinada para decidir una estrategia urgente en un paciente grave. Resolver esta interrogante constituye hasta hace poco una necesidad hondamente sentida en nuestro país para este grupo de profesionales. Por ello, la feliz iniciativa del profesor Caballero de hacer esta obra no solo ha permitido colmar esta exigencia, sino además intentar organizar y poner al día todo ese caudal de información concerniente a esa temática. Reconocemos, sin embargo, que con anterioridad se habían realizado serios esfuerzos por divulgar estos aspectos, desde los intentos iniciales del profesor Rabel hasta este que nos ocupa hoy, pasando por el importante aporte del grupo del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Prologar esta obra de texto es siempre una honrosa misión, pero es también contraer un serio compromiso cuya responsabilidad no soslayamos si tenemos en cuenta que esto es algo que uno también quiso hacer alguna vez (recopilar un amplio nivel de información avalado por una dilatada experiencia para ponerla a disposición de los demás). En otras palabras, sentirse socialmente útil de un modo más trascendente y perdurable.

La satisfacción que nos produce divulgar esta obra de amplio vuelo científico, producto del esfuerzo mancomunado de un grupo de abnegados trabajadores en diversos perfiles de la medicina y la enfermería, se justifica cuando recordamos que muchos de ellos fueron nuestros antiguos alumnos de la Facultad y otros reconocidos valores de esta y otras provincias.

La importancia de que el mayor peso en la confección de los temas corresponda a compañeros de las principales unidades provinciales (especialmente de Vila Clara) es una prueba elocuente e irrefutable no solo del desarrollo científico alcanzado, sino también de la interiorización de esa responsabilidad que compete al hombre a transmitir la vivencia que pueda ser útil y necesaria para la conservación de la vida de otros seres humanos. Todo ello nos llena de satisfacción y de justificado y revolucionario orgullo sin ninguna traza de regionalismo.



Ha sido mérito de su autor principal el haber podido aglutinar a un grupo selecto de profesionales especializados en disciplinas distintas y con reconocida experiencia en ellas, pero afines en los objetivos finales propuestos, lo que ha permitido elaborar una concatenada relación de temas fundamentales para la comprensión de los problemas clínicos y del adecuado tratamiento de los pacientes que precisan atención intensiva. La experiencia del profesor Caballero durante largos años al frente de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico de Santa Clara, sus relaciones con los intensivistas de todo el país, su desarrollo científico técnico en cursos de entrenamiento en el extranjero, su dinamismo, entusiasmo y dedicación han sido factores que han facilitado la cristalización de esta tarea.

Hemos revisado los 44 capítulos con que cuenta la obra y consideramos muy acertada su distribución en tres tomos: en el primero se definen los aspectos conceptuales, sin su dominio no es comprensible el resto de la obra, a ello se dedican los primeros 13 capítulos. El segundo tomo está dedicado a los aspectos clínicos y comprende del capítulo 14 al 28. El tercero comprende del capítulo 29 al 38 en los que se tratan los aspectos cardiovasculares, y finalmente del capítulo 39 al 44 se analizan los aspectos quirúrgicos.

El numeroso grupo de colaboradores revisó con profundidad los temas que les fueron asignados en los diversos capítulos, lo que permitió acopiar una numerosa y actualizada bibliografía, que será de gran utilidad para los estudiosos.

Un libro debe justificarse por sí mismo, transmitir un mensaje y llenar una necesidad y este, por su contenido y proyecciones se ha ganado esos derechos.

Tarea de tal envergadura, conlleva un pretencioso horizonte, cuyas dificultades fueron paulatinamente sorteadas con especial habilidad, el contexto general de la obra permitió desarrollar iniciativas y creatividad, pero, aun así, su autor principal, con su honestidad característica, expresa su inconformidad final. Que el lógico desarrollo dialéctico obligara en la práctica a revisar y perfeccionar en futuras ediciones.

No vacilamos en recomendar su adquisición y estudio al numeroso grupo de profesionales de todas las especialidades y disciplinas relacionadas con la atención al paciente grave.

Sera muy útil a los iniciados, que encontraran en esta actualizada información, orientación y apoyo; para los ya formados será una refrescante revisión de conocimientos.

Consideramos que constituye un valioso aporte a la literatura médica nacional y un esfuerzo más, dirigido a materializar los pronunciamientos de Fidel Castro para convertir a Cuba en una potencia médica mundial.

*Dr. Daniel S. Codorniú Pruna
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.
Villa Clara, 1988*

PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

La terapia intensiva en nuestro país data de aproximadamente 20 años y ha ido desarrollándose paulatinamente, hasta tener en los últimos años un alcance nacional, gracias al incuestionable impulso y atención que le ha prestado la revolución y en particular nuestro Comandante en Jefe Fidel Castro.

Todos los que —hace más o menos tiempo— hemos comenzado a dar los primeros pasos en esta apasionante especialidad, confrontamos las dificultades de no disponer de una literatura nacional que reúna la información necesaria adaptadas a las particularidades y recursos de nuestras unidades de terapia intensiva, si se tiene en cuenta lo difícil y pluridisciplinario de las afecciones que se atienden en este tipo de unidades.

A mediados de la década del 70, el profesor Sergio Rabel y un grupo de sus colaboradores, dieron a conocer las Normas de Cuidados Intensivos, cuya utilidad quedo demostrada por la avidez con que fue recibida, particularmente por los médicos más jóvenes de la especialidad; sin embargo, es de todos conocido que los avances científico técnicos dentro de la terapia intensiva, se producen a una velocidad tal, que hacen más prematuro el envejecimiento de los textos médicos que tratan sobre esta amplia y diversa especialidad.

Con el ánimo de ayudar a resolver esta situación, un grupo de compañeros comenzamos a vislumbrar la posibilidad de realizar una obra modesta, actualizada según nuestra problemática y experiencia, y con la amplitud suficiente en el desarrollo de los temas tratados, que permitiera, al menos tratar algunos aspectos básicos, cuya vigencia se verificara por algunos años, a sabiendas de que parte de lo escrito, a causa de la lógica tardanza del proceso editorial, pudiera incluso perder actualidad.

En este empeño nos acompañó el optimismo, aunque sin la suficiente experiencia, y pudimos reunir un valioso grupo de compañeros, representativo de cinco provincias del país y de 13 especialidades médicas que trabajaron tesoneramente y supieron vencer las dificultades con que tropezamos en esta difícil tarea.

Después de dos años de labor paciente concluimos esta obra, sin haber experimentado una total satisfacción, por lo que llegamos a la conclusión de que nunca la íbamos a sentir completamente, según nuestros deseos. No obstante, nos decidimos a publicar el trabajo, pues consideramos que a pesar de los defectos que pudiera tener, iba a ser de utilidad, sobre todo para los que comienzan a andar por el escabroso camino de la terapia intensiva.

*Dr. Armando Caballero López
Villa Clara, 1988*

CONTENIDO GENERAL

GENERALIDADES

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Capítulo 1. Surgimiento, desarrollo y organización de los cuidados intensivos

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Capítulo 2. Ética y bioética en cuidados intensivos

Dr. C. Alfredo Espinosa Brito

Capítulo 3. Sistemas de valoración pronóstica en medicina intensiva

Dr. Abdel Elicio Peña Quijada y Dr. Amaury Chang Cruz

Capítulo 4. Aspectos psicológicos del paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos

Lic. Yanet Silva Albear y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 5. El familiar acompañante en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Alejandro Aréu Regateiro, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
y Dra. Nora Lim Alonso*

Capítulo 6. ¿Quiénes ingresan y egresan en las unidades de cuidados intensivos?

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 7. Consentimiento informado en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Jorge Luis Pico Peña, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso

Capítulo 8. Calidad de la atención médica al paciente en estado crítico

Dra. Tania María Fernández Hernández

Capítulo 9. Cómo formar o enseñar a los intensivistas

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 10. Pruebas inmunológicas en el paciente grave. Uso e interpretación

Dr. Celestino Fusté Jiménez

IMAGENOLÓGIA EN EL PACIENTE GRAVE

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo y Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo

Capítulo 11. Radiografía de tórax en el paciente grave

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo

Capítulo 12. Ultrasonido abdominal en el paciente grave

Dra. Isabel Cristina Marimón Carrazana

Capítulo 13. Tomografía axial computarizada. Algunas consideraciones en el paciente grave

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo

Capítulo 14. Resonancia magnética en el paciente neurocrítico

Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo

Capítulo 15. Ecografía pulmonar en cuidados intensivos

Dr. Ricardo Arturo Arteaga Mora

MEDIO INTERNO

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 16. Trastornos del equilibrio hídrico

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 17. Trastornos del equilibrio electrolítico

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 18. Trastornos del equilibrio ácido-básico

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 19. Nutrición parenteral en el paciente crítico

Dr. David Orlando León Pérez

Capítulo 20. Nutrición enteral

Dr. C. Wilfredo Hernández Pedroso y Dr. Roberto Héctor Henry Knight

Capítulo 21. Nutrición en situaciones especiales

Dr. David Orlando León Pérez

URGENCIAS RESPIRATORIAS

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 22. Aspectos anatomofisiológicos del aparato respiratorio

Dr. Víctor Navarrete Zuazo y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 23. Manejo de la vía aérea artificial difícil

Dr. Víctor Navarrete Zuazo

Capítulo 24. Oximetría de pulso

Dr. Armando David Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 25. Medición del dióxido de carbono espirado o capnografía

Dr. Víctor Navarrete Zuazo

Capítulo 26. Broncoscopia en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Adrián Gómez Alemán

Capítulo 27. Traqueostomía: técnica, indicaciones y manejo en cuidados intensivos

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 28. Insuficiencia respiratoria aguda

Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. Mario Fernando Acosta Caba

Capítulo 29. Síndrome de distrés respiratorio agudo

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 30. Asma aguda grave

Dr. Orellys Gómez González y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 31. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Dr. Jorge Alain Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 32. Evaluación de la oxigenación, ventilación y difusión

Dr. Wilder Reinoso Fernández

VENTILACIÓN MECÁNICA

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 33. Historia de la ventilación artificial mecánica

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 34. Clasificación de los ventiladores mecánicos

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 35. Principios básicos de diseño de los ventiladores mecánicos

Dr. C. Armando Caballero López e Ing. Ernesto Martínez Orellana

Capítulo 36. Ventilación asistocontrolada

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 37. Ventilación mandatoria intermitente

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 38. Ventilación con presión soporte

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 39. Ventilación con presión control

Dr. Iván Moyano Alfonso

Capítulo 40. Ventilación bifásica intermitente con presión positiva de la vía aérea

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 41. Ventilación con relación I:E inversa

Dr. Iván Moyano Alfonso

Capítulo 42. Presión positiva al final de la espiración/presión positiva continua en la vía aérea

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 43. Ventilación con liberación de presión de la vía aérea

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 44. Ventilación asistida proporcional

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 45. Ventilación asistida neuralmente ajustada

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 46. Hipercapnia permisiva

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 47. Ventilación de alta frecuencia

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 48. Ventilación no invasiva

Dra. Zadis Navarro Rodríguez y Dr. Antonio Esquinas Rodríguez

Capítulo 49. Soporte vital extracorpóreo

Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza, Dr. C. Antolín Romero Suárez,

Dra. Juliette Suárez López y Dr. Emi Hernández Fernández

Capítulo 50. Eliminación extracorpórea de dióxido de carbono

Dr. Osvaldo González Alfonso

Capítulo 51. Ventilación pulmonar independiente

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 52. Complicaciones de la ventilación mecánica

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 53. Proceso de destete de la ventilación artificial mecánica

Dra. C. Nuria Rosa Iglesias Almanza

Capítulo 54. Humidificación en ventilación mecánica en pacientes críticos

Dr. Antonio Esquinas Rodríguez y Dr. Alejandro Úbeda Iglesias

Capítulo 55. Fisioterapia respiratoria en cuidados intensivos

Dra. Nora Lim Alonso y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez

Capítulo 56. Maniobras de reclutamiento alveolar

Dr. C. Julio Guirola de la Parra

Capítulo 57. Sincronía paciente-ventilador

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 58. Monitorización de la ventilación mecánica

Dr. Vinko Tomacic Flores

Capítulo 59. Ética en el paciente ventilado

Dr. C. Alfredo Espinosa Brito y Dr. C. Armando Caballero López

URGENCIAS CARDIOVASCULARES

Dr. Ramiro Ramos Ramírez y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada

Capítulo 60. Fisiología cardiovascular básica

Dr. Raimundo Carmona Puerta

Capítulo 61. Accesos vasculares

Dr. Mauro López Ortega

Capítulo 62. Monitoreo hemodinámico no invasivo en cuidados intensivos

Dr. José Turrent Figueras

Capítulo 63. Monitorización hemodinámica avanzada del paciente en estado crítico

Dr. Osvaldo González Alfonso

Capítulo 64. Paro cardiorrespiratorio

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 65. Enfermedades del pericardio

Dr. Carlos Angulo Elers

Capítulo 66. Marcapasos electrónicos en situaciones de emergencia

Dr. Ramiro Ramos Ramírez

Capítulo 67. Marcapasos permanentes. Interpretación del electrocardiograma en situaciones de emergencia

Dr. Roberto Casola Crespo y Dr. Lázaro José Ramírez Lana

Capítulo 68. Insuficiencia cardiaca

Dr. Francisco Luis Moreno Martínez

- 
- The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.
- Capítulo 69.** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
Dr. Enrique García Salas
- Capítulo 70.** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
Dr. José Carlos López Marín
- Capítulo 71.** Complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio
Dr. Roger Mirabal Rodríguez
- Capítulo 72.** Shock cardiogénico
Dr. Ebrey León Aliz y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada
- Capítulo 73.** Tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio
Dr. Roberto Casola Crespo
- Capítulo 74.** Tratamiento de las arritmias supraventriculares en la unidad de cuidados intensivos
Dr. Aniceto Enrique León Moreno y Dr. Ramiro Ramos Ramírez
- Capítulo 75.** Arritmias ventriculares en el paciente en estado crítico
Dr. Ramiro Ramos Ramírez
- Capítulo 76.** Trastornos de la conducción auriculoventricular
Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada y Dr. Raimundo Carmona Puerta
- Capítulo 77.** Miocarditis aguda
Dr. Antonio Castro Expósito
- Capítulo 78.** Emergencia hipertensiva
Dr. Alberto Morales Salinas† y Dr. Javier Sobrino Martínez
- Capítulo 79.** Síndromes aórticos agudos
Dr. C. Héctor del Cueto Espinosa† y Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 80.** Tromboembolismo pulmonar
Dr. Israel Serra Machado y Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 81.** Ecocardiograma en el paciente grave
Dr. Roberto Bermúdez Yera y Dr. Alberto Morales Salinas†
- Capítulo 82.** Cardiopatía isquémica: nuevas tecnologías e indicaciones
Dr. Ebrey León Aliz, Dr. Iguer Fernando Aladro Miranda, Dr. Rosendo Seferino Ybargollín Hernández y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera
- Capítulo 83.** Hipertensión pulmonar
Dr. Benito Saínz González de la Peña, Dr. Julio César Gandarilla Sarmientos, Dra. Eleana Pacheco Álvarez y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

URGENCIAS NEUROLÓGICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 84. Coma

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

Capítulo 85. Monitoreo multimodal en el paciente neurocrítico

Dr. Walter Videtta, Dr. Gustavo Giovanni Domeniconi y Dr. César Marcelo Costilla

Capítulo 86. Hemorragia subaracnoidea

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Capítulo 87. Evaluación y cuidados generales del paciente con ictus isquémico agudo

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

Capítulo 88. Hemorragia intracerebral espontánea

Dr. C. Armando Cacciatori Castro y Dr. C. Daniel Agustín Godoy

Capítulo 89. Estado epiléptico

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 90. Infecciones del sistema nervioso central

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 91. Crisis miasténica

Dra. Daymara del Río Bazán, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso

Capítulo 92. Síndrome de Guillain Barré

Dr. Marcos Luis García y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 93. Muerte encefálica

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Capítulo 94. Polineuropatía y miopatía en el paciente en estado crítico

Dra. Miriam Batule Domínguez

Capítulo 95. Síndrome neuroléptico maligno

Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 96. Neuroprotección

Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 97. Encefalopatía metabólica

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

URGENCIAS ENDOCRINAS

Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos

Capítulo 98. Cetoacidosis diabética

Dr. C. Emilio Bustillo Solano

Capítulo 99. Síndromes hiperosmolares

Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos

Capítulo 100. Urgencias tiroideas

Dra. Yenisey Quintero Méndez y Dra. María Elena Rivas Alpízar

Capítulo 101. Disfunción suprarrenal aguda del paciente grave

Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez y Dr. C. Armando Caballero López

DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL

Dra. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Mario Orlando Hernández Cuba

Capítulo 102. Gastrostomía percutánea endoscópica

Dr. Mario Orlando Hernández Cuba

Capítulo 103. Enfermedad vascular intestinal. Colitis isquémica

Dr. Adrián Marcos Mellado Pérez

Capítulo 104. Megacolon tóxico

Dr. Yosvany Medina Garrido

Capítulo 105. Insuficiencia hepática crónica agudizada

Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Haddel Garzón Cabrera

Capítulo 106. Insuficiencia hepática aguda

Dr. José Aquiles Camejo Pérez

Capítulo 107. Hemorragia digestiva alta grave

Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. José Amadys Suárez Herrera

Capítulo 108. Pancreatitis aguda

*Dr. C. Julio César González Aguilera, Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez
y Dr. Francisco Cordié Muñoz*

URGENCIAS HEMATOLÓGICAS

Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. José Luis Aparicio Suárez

Capítulo 109. Fisiología de la coagulación

Dr. José Luis Aparicio Suárez

Capítulo 110. Trastornos de la coagulación en el paciente grave

Dr. José Luis Aparicio Suárez y Dr. Carlos Herrera Cartaya

Capítulo 111. Púrpura trombocitopénica trombótica

Dr. Olga Lidia Alonso Mariño

Capítulo 112. Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Bárbaro Medina Rodríguez

Capítulo 113. Anticoagulantes

Dr. Agnerys López Sacerio

Capítulo 114. Complicaciones del paciente con anemia drepanocítica

Dr. Manuel Antonio Arce González

Capítulo 115. Medicina transfusional

*Dr. José Luis Aparicio Suárez, Dr. Carlos Herrera Cartaya
y Dra. Berta Odalys Ferrera Morales*

URGENCIAS OBSTÉTRICAS

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez

Capítulo 116. Ictericia y hepatopatías en la gestación

Dr. Rolando Riera Santiesteban y Dra. Carmen Bosch Costafreda

Capítulo 117. Sangrado en el tercer trimestre del embarazo, el parto
y sus complicaciones

Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez y Dr. Juan Antonio Suárez González

Capítulo 118. Preeclampsia-eclampsia

Dr. Juan Antonio Suárez González y Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†

Capítulo 119. Embolismo del líquido amniótico o síndrome anafilactoide del embarazo

Dra. Vicia Mercedes Sánchez Ávalos

Capítulo 120. Infección puerperal

Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez

Capítulo 121. Transferencia transplacentaria de drogas

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez

Capítulo 122. Estenosis mitral y embarazo

Dr. Juan Francisco Rocha Hernández, Dr. Manuel Maurilio Basulto Barroso y Dr. Raúl Antonio Pérez Sarmiento

Capítulo 123. Miocardiopatía en el periparto

Dr. Moisés Aramís Santos Peña

URGENCIAS SÉPTICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 124. Características microbiológicas de las infecciones del paciente grave

Dr. Elías Guilarte García

Capítulo 125. Presión intraabdominal. Síndrome compartimental del abdomen

Dr. C. Caridad Soler Morejón

Capítulo 126. Fiebre en el paciente crítico

Dr. José Francisco Martínez Delgado†

Capítulo 127. Neumonía comunitaria grave

Dr. Adriel Viera Paz

Capítulo 128. Neumonía asociada a la ventilación

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia

Capítulo 129. Endocarditis infecciosa

Dra. Ana Luisa Alonso Mariño

Capítulo 130. Peritonitis

Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez

Capítulo 131. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Dr. José Ramón Cartaya Irastorza y Dra. Yamilet Segredo Molina

Capítulo 132. Sepsis en el paciente en estado crítico

Dr. C. Julio César González Aguilera

Capítulo 133. Shock séptico

Dr. C. Richard Phillip Dellinger

Capítulo 134. Disfunción orgánica múltiple

Dr. Pedro Ramón Nieto Prendes

Capítulo 135. Síndrome de disfunción mitocondrial y microvascular

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†

Capítulo 136. Estrategia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos de un hospital clinicoquirúrgico complejo

Dr. René Zamora Marín, Dra. Berta Alejandrina González Muñoz y Dr. Hilev Larrondo Muguercia

Capítulo 137. Pautas para el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Moisés Morejón García

Capítulo 138. Tratamiento de la candidiasis invasiva en cuidados intensivos

Dr. Reynol Rubiera Jiménez

Capítulo 139. Infecciones graves de tejidos blandos

Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez

Capítulo 140. Vigilancia y prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en unidades de cuidados intensivos

Dra. Geydy Leal Alpízar y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza

URGENCIAS TRAUMÁTICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 141. Epidemiología de las lesiones traumáticas

Dr. Humberto Guanche Garcel y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 142. Respuesta fisiológica al trauma

Dr. Rafael Suárez Domínguez

Capítulo 143. Atención inicial al paciente politraumatizado

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia

Capítulo 144. Shock hipovolémico

Dr. José Turrent Figueras y Dra. Bárbara Haliberto Armenteros

Capítulo 145. Trauma torácico

Dr. Rodolfo Eliseo Morales Valdés y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 146. Traumatismo craneoencefálico grave

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Jorge Luiz da Rocha Paranhos

Capítulo 147. Síndrome de embolia grasa

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 148. Trauma de la pelvis y extremidades inferiores

*Dr. Francisco Urbay Ceballos, Dr. Lázaro Sánchez Olazábal
y Dr. Pedro Manuel Bueno Rodríguez*

Capítulo 149. Trauma abdominal

Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera

Capítulo 150. Traumatismos faciales

Dr. Rolando Enrique Delis Fernández

URGENCIAS POSOPERATORIAS

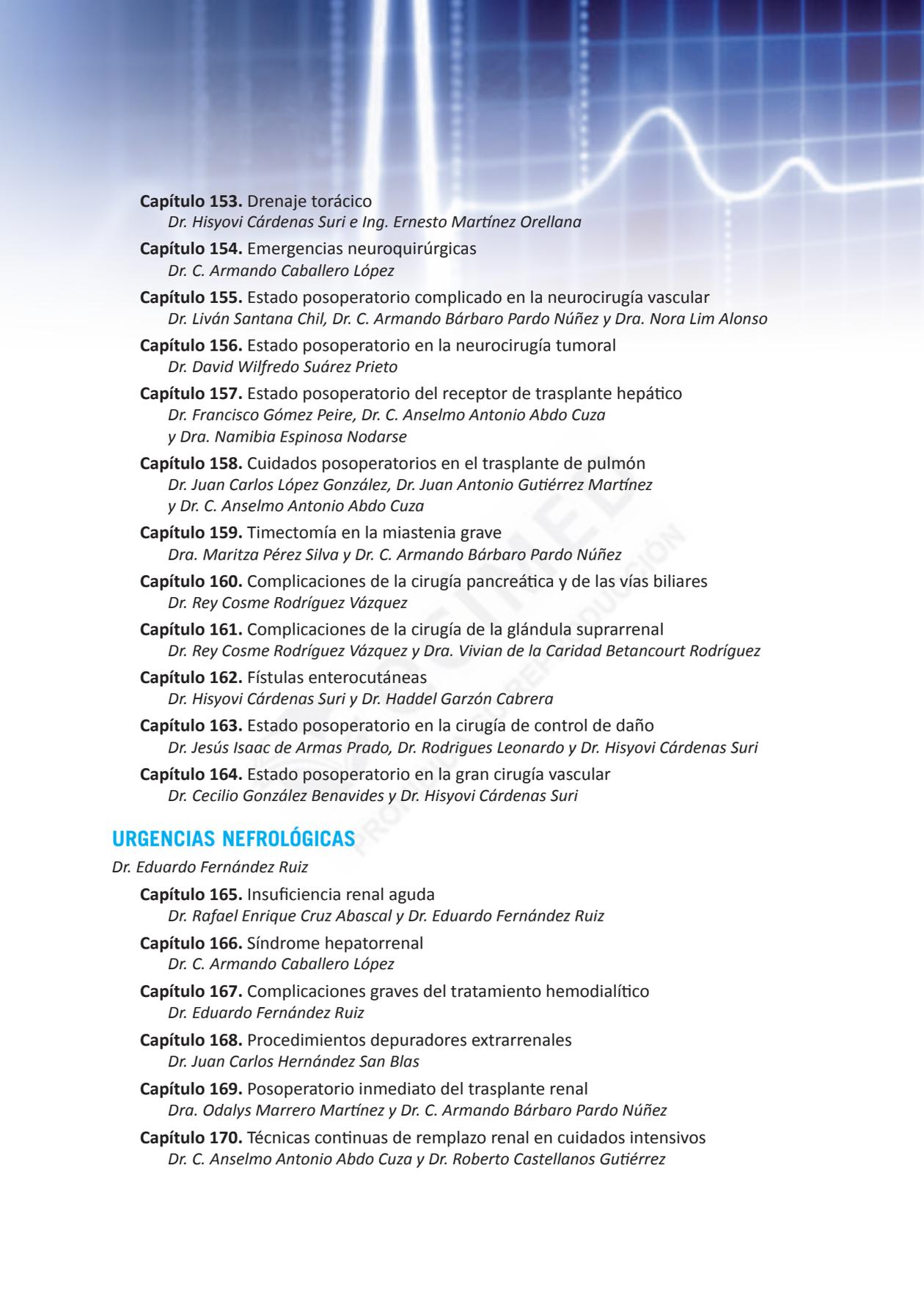
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 151. Estado posoperatorio del paciente con cirugía torácica

Dr. Haddel Garzón Cabrera y Dr. Gustavo Alonso Pérez Zabala

Capítulo 152. Estado posoperatorio en la cirugía cardiovascular

Dr. Leonel Fuentes Herrera y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera

- 
- Capítulo 153.** Drenaje torácico
Dr. Hisyovi Cárdenas Suri e Ing. Ernesto Martínez Orellana
- Capítulo 154.** Emergencias neuroquirúrgicas
Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 155.** Estado posoperatorio complicado en la neurocirugía vascular
Dr. Liván Santana Chil, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso
- Capítulo 156.** Estado posoperatorio en la neurocirugía tumoral
Dr. David Wilfredo Suárez Prieto
- Capítulo 157.** Estado posoperatorio del receptor de trasplante hepático
Dr. Francisco Gómez Peire, Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dra. Namibia Espinosa Nodarse
- Capítulo 158.** Cuidados posoperatorios en el trasplante de pulmón
Dr. Juan Carlos López González, Dr. Juan Antonio Gutiérrez Martínez y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza
- Capítulo 159.** Timectomía en la miastenia grave
Dra. Maritza Pérez Silva y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
- Capítulo 160.** Complicaciones de la cirugía pancreática y de las vías biliares
Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez
- Capítulo 161.** Complicaciones de la cirugía de la glándula suprarrenal
Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez y Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez
- Capítulo 162.** Fístulas enterocutáneas
Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera
- Capítulo 163.** Estado posoperatorio en la cirugía de control de daño
Dr. Jesús Isaac de Armas Prado, Dr. Rodríguez Leonardo y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri
- Capítulo 164.** Estado posoperatorio en la gran cirugía vascular
Dr. Cecilio González Benavides y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

URGENCIAS NEFROLÓGICAS

Dr. Eduardo Fernández Ruiz

- Capítulo 165.** Insuficiencia renal aguda
Dr. Rafael Enrique Cruz Abascal y Dr. Eduardo Fernández Ruiz
- Capítulo 166.** Síndrome hepatorenal
Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 167.** Complicaciones graves del tratamiento hemodialítico
Dr. Eduardo Fernández Ruiz
- Capítulo 168.** Procedimientos depuradores extrarrenales
Dr. Juan Carlos Hernández San Blas
- Capítulo 169.** Posoperatorio inmediato del trasplante renal
Dra. Odalys Marrero Martínez y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
- Capítulo 170.** Técnicas continuas de remplazo renal en cuidados intensivos
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez



ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Dra. Lilia María Ortega González y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 171. Dengue

Dra. Dalilis Druyet Castillo y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 172. Fiebres hemorrágicas virales

Dra. Lilia María Ortega González y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 173. Enfermedades por hantavirus

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 174. Chikungunya

Dr. C. Daniel González Rubio

Capítulo 175. Síndrome respiratorio grave agudo

Dr. Hubert Blas Rivero Martínez y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 176. Gripe aviar y nuevos subtipos de virus respiratorios

Dra. Milena Duque Vizcaíno

Capítulo 177. Influenza A (H1N1)

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 178. Cólera

Dr. José Manuel Torres Maceo y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 179. Leptospirosis grave

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 180. Paludismo en unidades de cuidados intensivos

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 181. Legionelosis

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 182. Ántrax

Dra. Lilia María Ortega González

Capítulo 183. Viruela

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 184. Botulismo

Dra. Rosa María Arocha Hernández y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 185. Complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Dra. Lilia María Ortega González, Dr. Omar Batista Kuchinski, Dr. Jesús Valdés Casanova y Dr. Jorge Pérez Ávila

OTRAS URGENCIAS

Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 186. Analgesia, sedación y *delirium* en el paciente en estado crítico

Dr. Becket Argüello López

Capítulo 187. Intoxicaciones exógenas

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 188. Ahorcamiento incompleto

Dra. Cecilia del Pozo Hessing

Capítulo 189. Ahogamiento incompleto

Dra. Cecilia del Pozo Hessing

Capítulo 190. Lesiones provocadas por la electricidad

Dr. C. Víctor René Navarro Machado

Capítulo 191. Trastornos de la termorregulación

Dr. Dalsy Torres Ávila

Capítulo 192. Atención al donante de órganos en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Julio Alfredo Blanco Ruíz, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
y Dra. Nora Lim Alonso*

Capítulo 193. Rabdomiólisis

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz

Capítulo 194. Traslado intrahospitalario del paciente grave

Dra. Yenisey Quintero Méndez

Capítulo 195. Uso de bloqueadores neuromusculares en el paciente en estado crítico

Dr. Cs. Idoris Cordero Escobar

Capítulo 196. Síndrome antifosfolípido catastrófico

Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez y Dr. José Antonio González Gómez

Capítulo 197. Enfermedades disbáricas

Dr. Alexis Morales Valderas



E-CUMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CONTENIDO

URGENCIAS NEUROLÓGICAS

Capítulo 84. Coma/ 3

- Conceptos generales/ 3
- Evaluación inicial/ 4
- Examen neurológico/ 4
- Diagnóstico diferencial/ 8
- Etiología de las lesiones cerebrales/ 10
- Atención al paciente/ 12
- Bibliografía/ 13

Capítulo 85. Monitoreo multimodal en el paciente neurocrítico/ 14

- Monitoreo neurológico/ 14
- Atención en la unidad de cuidados intensivos/ 15
- Estrategias terapéuticas/ 27
- Bibliografía/ 28

Capítulo 86. Hemorragia subaracnoidea/ 31

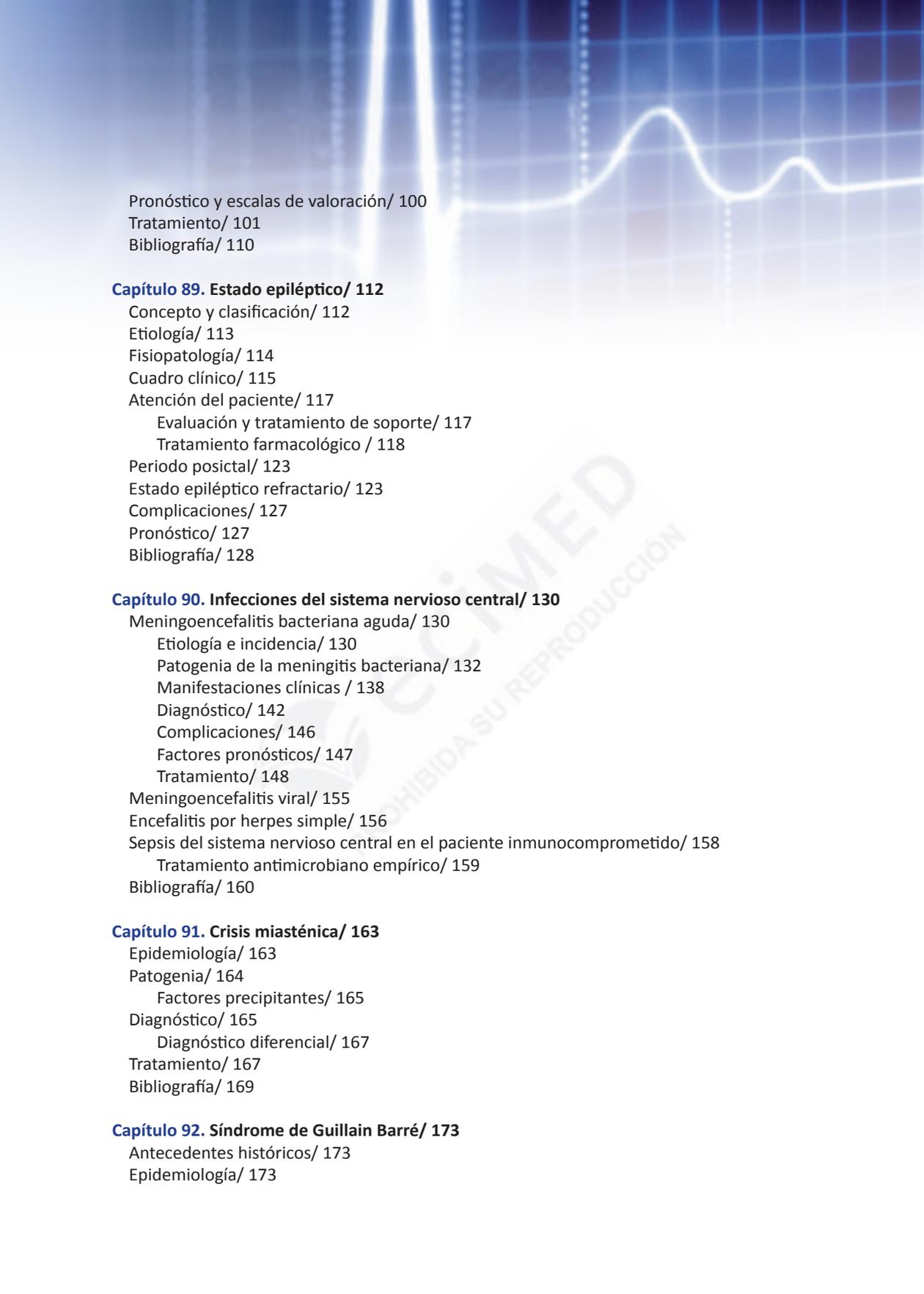
- Concepto y clasificación/ 31
- Etiología/ 32
- Presentación clínica/ 33
- Diagnóstico/ 33
 - Diagnóstico etiológico del sangrado/ 34
- Atención al paciente / 36
- Bibliografía/ 53

Capítulo 87. Evaluación y cuidados generales del ictus isquémico agudo/ 57

- Enfermedad cerebrovascular. Datos epidemiológicos / 57
 - Asistencia en el ictus agudo/ 58
 - Tratamiento del ictus progresivo/ 69
- Bibliografía/ 83

Capítulo 88. Hemorragia intracerebral espontánea/ 84

- Concepto/ 84
- Patogenia/ 86
- Cambios fisiopatológicos cerebrales/ 90
- Cuadro clínico/ 94
 - Diagnóstico por imágenes/ 97



Pronóstico y escalas de valoración/ 100
Tratamiento/ 101
Bibliografía/ 110

Capítulo 89. Estado epiléptico/ 112

Concepto y clasificación/ 112
Etiología/ 113
Fisiopatología/ 114
Cuadro clínico/ 115
Atención del paciente/ 117
 Evaluación y tratamiento de soporte/ 117
 Tratamiento farmacológico / 118
Periodo posictal/ 123
Estado epiléptico refractario/ 123
Complicaciones/ 127
Pronóstico/ 127
Bibliografía/ 128

Capítulo 90. Infecciones del sistema nervioso central/ 130

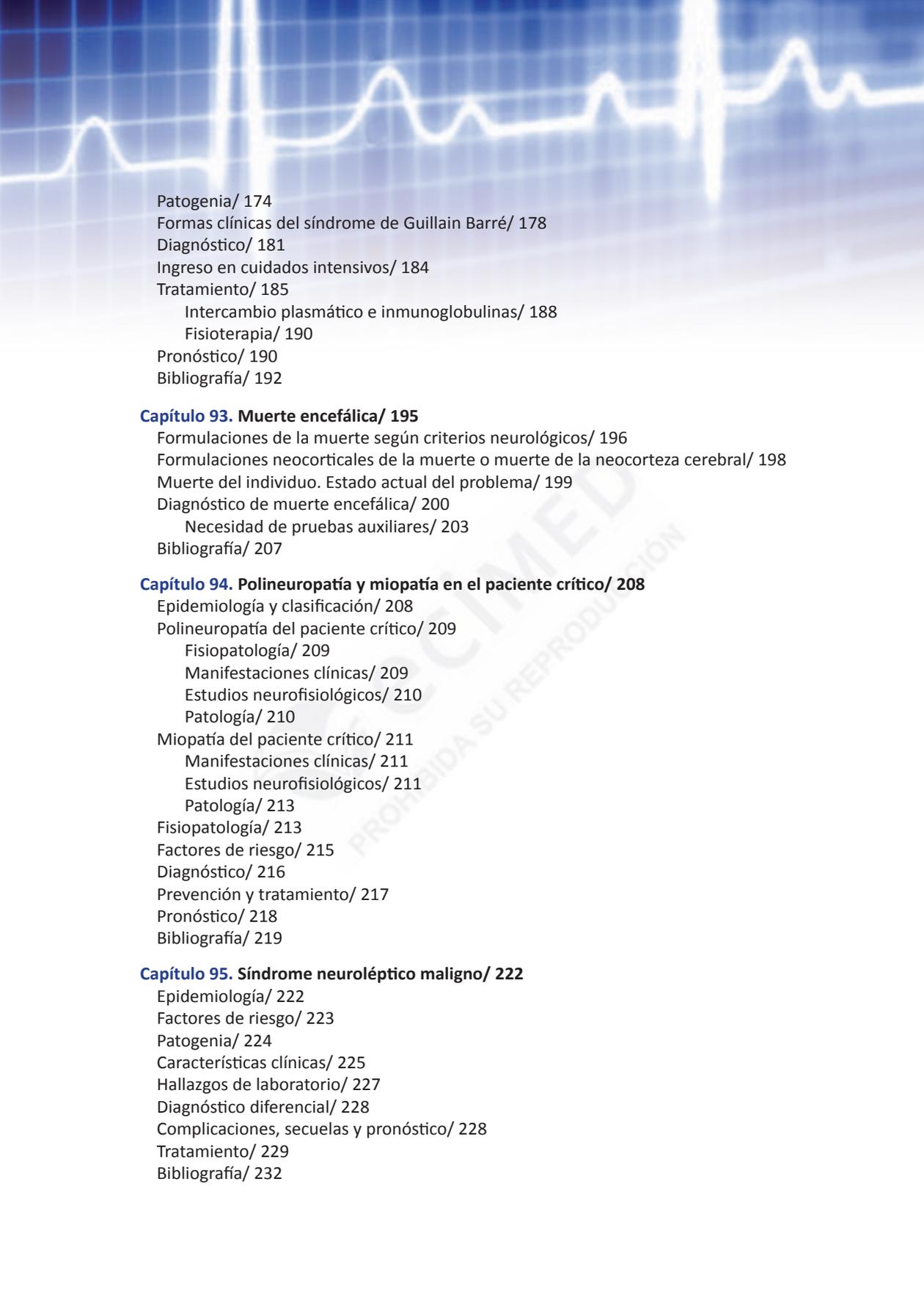
Meningoencefalitis bacteriana aguda/ 130
 Etiología e incidencia/ 130
 Patogenia de la meningitis bacteriana/ 132
 Manifestaciones clínicas / 138
 Diagnóstico/ 142
 Complicaciones/ 146
 Factores pronósticos/ 147
 Tratamiento/ 148
Meningoencefalitis viral/ 155
Encefalitis por herpes simple/ 156
Sepsis del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido/ 158
 Tratamiento antimicrobiano empírico/ 159
Bibliografía/ 160

Capítulo 91. Crisis miasténica/ 163

Epidemiología/ 163
Patogenia/ 164
 Factores precipitantes/ 165
Diagnóstico/ 165
 Diagnóstico diferencial/ 167
Tratamiento/ 167
Bibliografía/ 169

Capítulo 92. Síndrome de Guillain Barré/ 173

Antecedentes históricos/ 173
Epidemiología/ 173



Patogenia/ 174
Formas clínicas del síndrome de Guillain Barré/ 178
Diagnóstico/ 181
Ingreso en cuidados intensivos/ 184
Tratamiento/ 185
 Intercambio plasmático e inmunoglobulinas/ 188
 Fisioterapia/ 190
Pronóstico/ 190
Bibliografía/ 192

Capítulo 93. Muerte encefálica/ 195

Formulaciones de la muerte según criterios neurológicos/ 196
Formulaciones neocorticales de la muerte o muerte de la neocorteza cerebral/ 198
Muerte del individuo. Estado actual del problema/ 199
Diagnóstico de muerte encefálica/ 200
 Necesidad de pruebas auxiliares/ 203
Bibliografía/ 207

Capítulo 94. Polineuropatía y miopatía en el paciente crítico/ 208

Epidemiología y clasificación/ 208
Polineuropatía del paciente crítico/ 209
 Fisiopatología/ 209
 Manifestaciones clínicas/ 209
 Estudios neurofisiológicos/ 210
 Patología/ 210
Miopatía del paciente crítico/ 211
 Manifestaciones clínicas/ 211
 Estudios neurofisiológicos/ 211
 Patología/ 213
Fisiopatología/ 213
Factores de riesgo/ 215
Diagnóstico/ 216
Prevención y tratamiento/ 217
Pronóstico/ 218
Bibliografía/ 219

Capítulo 95. Síndrome neuroléptico maligno/ 222

Epidemiología/ 222
Factores de riesgo/ 223
Patogenia/ 224
Características clínicas/ 225
Hallazgos de laboratorio/ 227
Diagnóstico diferencial/ 228
Complicaciones, secuelas y pronóstico/ 228
Tratamiento/ 229
Bibliografía/ 232



Capítulo 96. Neuroprotección/ 233

Cascada isquémica/ 233

Objetivos de la neuroprotección/ 235

Terapia multimodal/ 236

 Neuroprotección física/ 243

Bibliografía/ 245

Capítulo 97. Encefalopatía metabólica/ 246

Fisiopatología/ 246

Manifestaciones clínicas/ 246

Diagnóstico/ 247

Etiología/ 248

Pautas generales de tratamiento/ 249

Causas específicas seleccionadas/ 249

Bibliografía/ 256



SIGLAS Y ABREVIATURAS

A

AMPc	adenosín monofosfato cíclico
APRV	ventilación de liberación de presión de la vía aérea
AP-t	activador del plasminógeno de origen tisular
AT III	antitrombina III

B

BET	bifásica exponencial truncada
BiPAP	presión positiva binivel
BRL	bifásica rectilínea

C

CaO ₂	contenido de oxígeno arterial
CAP	catéter en la arteria pulmonar
CCE	índice de estrés cardíaco
CDC	Centro para el Control de las Enfermedades
CDE	<i>compliance</i> dinámica efectiva
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COHb	carboxihemoglobina
CPAP	presión continua en vías aéreas
CtCO ₂	concentración total de dióxido de carbono

D

DA-aO ₂	diferencia alveoloarterial de oxígeno
Da-vyO ₂	diferencia en la saturación arterio-venosa yugular de oxígeno
DBA	déficit de base actual
DLO ₂	difusión del pulmón para el oxígeno
DO ₂	disponibilidad de oxígeno

E

ECCO ₂ -R	eliminación extracorpórea de dióxido de carbono
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea
EDT	ecografía Doppler transesofágica
EELV	volumen de fin de espiración
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ETCO ₂	dióxido de carbono al final de la espiración
ET-CO ₂	dióxido de carbono al final de la inspiración
EVLW	medición del agua extravascular pulmonar

F

FEV ₁	volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FHbO ₂	fracción de oxyhemoglobina
FiO ₂	fracción inspiratoria de oxígeno
FmetHb	fracción de metahemoglobina
FSHb	fracción de sulfahemoglobina
FvW	factor von Willebrand

G

GAT	globulina antitrombocítica
GMPC	guanosín monofosfato cíclico

H

Hb S	hemoglobina S
Hb	hemoglobina
HbO ₂	hemoglobina ligada al oxígeno
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HbR	hemoglobina reducida
HH	humidificación activa

HHb	deoxyhemoglobina o hemoglobina reducida
HME	intercambiador de humedad y calor
HNF	heparina no fraccionada

I

IAP-1	inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
IL	interleucina
IMV	ventilación mandatoria intermitente
INR	razón normalizada internacional (<i>international normalized ratio</i> , por sus siglas en inglés)
ITBV	índice de volumen sanguíneo intratorácico

K

KAPM	kininógeno de alto peso molecular
------	-----------------------------------

M

MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1
MetHb	metahemoglobina
MHI	hiperinsuflación manual
MMV	ventilación mandatoria máxima
MTt	periodo medio de paso
MVO ₂	consumo de oxígeno miocárdico

N

NAV	neumonía asociada a la ventilación
NAVA	ventilación asistida ajustada neuronalmente
NEEP	presión espiratoria final negativa
NHSN	Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria de los Estados Unidos

O

OBP	ondas bifásicas pulsadas
-----	--------------------------

P

PACO ₂	presión alveolar de dióxido de carbono
PaCO ₂	presión arterial de dióxido de carbono
Pa-ETCO ₂	diferencia alveoloarterial normal de presión de dióxido de carbono
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAO ₂	presión alveolar oxígeno
PaO ₂	presión arterial de oxígeno
PAP	plasmina-α 2 antiplasmina
PbO ₂	presión cerebral de oxígeno
Pcap	presión capilar pulmonar
PCO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico
PCV	ventilación con control de presión
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PEEPi	presión positiva al final de la espiración intrínseca
PiO ₂	presión inspirada de oxígeno
PMR	potencial de membrana en reposo
PO ₂	presión parcial de oxígeno
PPI	presión positiva intermitente
PslCO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico sublingual
PSV	ventilación con presión de soporte
PTCO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico gástrica

PvCO ₂	presión venosa de dióxido de carbono
PvO ₂	presión venosa de oxígeno
PVPI	índice de permeabilidad vascular pulmonar
Px	presión de extracción arterial de oxígeno

R

RCP-C	reanimación cardiopulmocerebral
ROP	índice de respiración superficial rápida entre presión de oclusión

S

SaO ₂	saturación arterial de oxígeno
ScO ₂	saturación cerebral de oxígeno
SHb	sulfahemoglobina
SIMV	ventilación mandatoria intermitente sincronizada
SpCO	saturación parcial de monóxido de carbono
SpO ₂	saturación parcial de oxígeno
SpO ₂	saturación pulsátil de oxígeno
SvcO ₂	saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada
SvjO ₂	saturación venosa yugular de oxígeno
SvO ₂	saturación venosa de oxígeno
SvyO ₂	saturación venosa yugular de oxígeno

T

TAFI	inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TCL	triglicéridos de cadena larga
TCM	triglicéridos de cadena media

TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
TO ₂	transporte de oxígeno
TPTa	tiempo de tromboplastina parcial activada

V

V/Q	ventilación/perfusión
VAM	ventilación artificial mecánica
VAPS	presión de soporte con volumen asegurado
VEF ₁	volumen espiratorio forzado en 1 s
VILI	ventilación inducida por lesión pulmonar o <i>Ventilation Induced Lung Injury</i>
VISA	vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> , por sus siglas en inglés
VMNI	ventilación mecánica no invasiva
VNI	ventilación no invasiva
VPIA	ventilación pulmonar independiente asincrónica
VPIS	ventilación pulmonar independiente sincronizada
VPPI	ventilación a presión positiva intermitente
VPS	presión de soporte variable
VSF	volumen sistólico final
Vt	volumen corriente
Vtesp	volumen corriente espirado
VVS	porcentaje de variación en el área

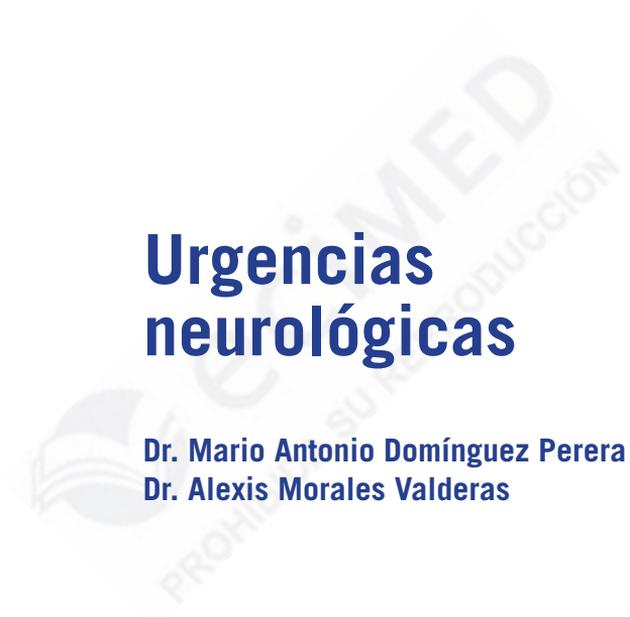
W

WSACS	Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal
-------	--



Urgencias neurológicas

**Dr. Mario Antonio Domínguez Perera
Dr. Alexis Morales Valderas**



Capítulo 84. Coma <i>Dr. C. Jesús Pérez Nellar</i>	3
Capítulo 85. Monitoreo multimodal en el paciente neurocrítico <i>Dr. Walter Videtta, Dr. Gustavo G. Domeniconi y Dr. César M. Costilla</i>	14
Capítulo 86. Hemorragia subaracnoidea <i>Dra. Blanca Corina Pupo Bellini</i>	31
Capítulo 87. Evaluación y cuidados generales del ictus isquémico agudo <i>Dr. C. Jesús Pérez Nellar</i>	57
Capítulo 88. Hemorragia intracerebral espontánea <i>Dr. C. Armando Cacciatori Castro y Dr. C. Daniel Agustín Godoy</i>	84
Capítulo 89. Estado epiléptico MSc. Mario Antonio Domínguez Perera	112
Capítulo 90. Infecciones del sistema nervioso central <i>Dr. Mario Antonio Domínguez Perera</i>	130
Capítulo 91. Crisis miasténica <i>Dra. Daymara del Río Bazán, Dr. C. Armando B. Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso</i>	163
Capítulo 92. Síndrome de Guillain Barré <i>Dr. Marcos Luis García, Dr. C. Armando Caballero López</i>	173
Capítulo 93. Muerte encefálica <i>Dra. Blanca Corina Pupo Bellini</i>	195
Capítulo 94. Polineuropatía y miopatía en el paciente crítico <i>Dra. Miriam Batule Domínguez</i>	208
Capítulo 95. Síndrome neuroléptico maligno <i>Dr. Alexis Morales Valdera</i>	222
Capítulo 96. Neuroprotección <i>Dr. Alexis Morales Valdera</i>	233
Capítulo 97. Encefalopatía metabólica <i>Dr. Jesús Pérez Nellar</i>	246

Los trastornos de la conciencia constituyen uno de los problemas más comunes y a la vez serios que afectan a los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Su presencia se asocia a mayor mortalidad y estadía, así como a prolongación de la ventilación mecánica, además de riesgo y padecimiento de infecciones. La prevalencia de la encefalopatía con el deterioro de la conciencia en dichas unidades oscila entre el 50-90 %, la frecuencia de coma puede llegar a alcanzar hasta un 30 %, en dependencia del perfil de actividad asistencial de la unidad.

Conceptos generales

Desde el punto de vista neurológico, la conciencia se define como la capacidad de estar despierto y relacionarse con uno mismo y con el medioambiente. Existen dos componentes esenciales de la conciencia: el despertar o vigilia y el contenido. El contenido de la conciencia se integra en los hemisferios cerebrales y tiene relación con las funciones cognitivas y conductuales que nos caracterizan como especie. La vigilia es una función del sistema activador representado por la sustancia reticular, la cual tiene su ubicación anatómica en los segmentos pontomesencefálicos del tallo cerebral y en el tálamo.

El coma se define como un estado de disminución del nivel de vigilia, caracterizado por inconciencia resistente a estímulos externos e internos. Los pacientes en coma no abren espontáneamente sus ojos ni se despiertan con estímulos sensoriales intensos.

Entre el estado de vigilia y el coma existen otros estados encefalopáticos intermedios, producidos por una alteración menos intensa de las estructuras anatómicas relacionadas con la conciencia. El principio más importante a tener en cuenta para el juicio clínico es que todos estos trastornos indican una localización neuroanatómica similar: lesión del tallo cerebral, del tálamo o de ambos hemisferios cerebrales.

El trastorno de conciencia, según su intensidad, se clasifica en:

- Confusión. El paciente responde apropiadamente a órdenes verbales simples, pero muestra dificultad con órdenes complejas. Puede estar desorientado en relación con el espacio, el tiempo o con respecto a sí mismo y a otras personas.
- Obnubilación o somnolencia. El paciente responde a estímulos verbales o dolorosos, pero vuelve a dormirse cuando el estímulo cesa.
- Estupor. El paciente no responde y se despierta solo con estímulos verbales o dolorosos repetidos y fuertes, tras los cuales vuelve a sumirse en un sueño profundo.
- Coma. Ningún estímulo despierta al sujeto, incluso, la estimulación dolorosa no provoca respuestas intencionadas y puede producir posturas reflejas de decorticación o descerebración.

Evaluación inicial

La evaluación inicial de todo paciente crítico debe enfocarse en el ABCD (vía aérea, respiración, circulación y desfibrilación) y seguir las pautas de los procedimientos planteados en los programas de soporte vital cardiovascular avanzado: ACLS (del inglés *Advanced Cardiac Life Support*) y el de apoyo vital avanzado en trauma o ATLS (del inglés *Advanced Trauma Life Support*).

Mientras se realiza el examen, un miembro del equipo de atención puede conocer los antecedentes del paciente solicitando información a terceras personas. Se deben precisar antecedentes de salud como patologías médicas, epilepsia, antecedentes de depresión, intentos suicidas previos, hábitos tóxicos y uso de fármacos. En la historia de la enfermedad actual resultan importantes los síntomas previos, el perfil evolutivo y las circunstancias de dónde y cómo fue encontrado el paciente.

El examen físico general se enfoca hacia la identificación de posibles causas metabólicas de coma. Debe evaluarse la hidratación, color de la piel (ictérico, cianótico, pálido), signos de trauma, fístula arteriovenosa, aliento (alcohol, urémico, diabético, hepático), exantemas, petequias, sitios de punción, signos de fractura de base de cráneo (licuorraquias, “ojos de mapache”, equimosis retroauricular, hemotímpano), estigmas de daño hepático crónico (ascitis, hipertensión portal), adenopatías, cardiovascular (soplos, arritmias), abdomen (masas) y extremidades. El examen neurológico debe ser completo, pero breve, que permita identificar temprano situaciones que requieren tratamiento emergente para evitar catástrofes neurológicas como herniaciones cerebrales. Este examen tiene una secuencia metodológica particular, comienza con la determinación del nivel de conciencia y hace énfasis en la evaluación de las funciones reflejas del tallo cerebral, así como en la respuesta motora.

Examen neurológico

La exploración neurológica tiene como objetivo determinar si el coma es de origen metabólico o neurológico y realizar un diagnóstico topográfico de la lesión. La observación del enfermo requiere la retirada de sábanas o de cualquier otro objeto que dificulte su visión. Para el examen neurológico del paciente inconsciente debe seguirse un orden de exploración para no pasar por alto ningún detalle.

Nivel de conciencia. Es habitual utilizar la escala de coma de Glasgow (ECG), que fue diseñada originalmente para vigilar la evolución de pacientes con traumatismo craneoencefálico, sin embargo, en la actualidad constituye una herramienta útil para evaluar a todos aquellos con riesgo de alteración del estado de conciencia, sin tener en cuenta la patología primaria. Gracias a su facilidad de uso, la referida escala se ha posicionado como un estándar para la valoración del estado de conciencia del paciente, propiciando la confiabilidad de la comunicación entre los cuidadores.

La escala de coma de Glasgow se divide en tres grupos de indicadores que reciben diferentes puntuaciones:

- Apertura ocular:
 - 4: Espontánea.
 - 3: A la orden.
 - 2: Ante un estímulo doloroso.
 - 1: Ausencia de apertura ocular.
- Respuesta verbal:
 - 5: Orientado correctamente.

- 4: Confuso.
- 3: Lenguaje inapropiado.
- 2: Lenguaje incomprensible.
- 1: Carencia de actividad verbal.
- Respuesta motora:
 - 6: Obedece órdenes correctamente.
 - 5: Localiza estímulos dolorosos.
 - 4: Evita estímulos dolorosos retirando el segmento corporal explorado.
 - 3: Respuesta con flexión anormal de los miembros.
 - 2: Respuesta con extensión anormal de los miembros.
 - 1: Ausencia de respuesta motora.

Esta escala tiene limitaciones, sobre todo en lo referente a la valoración de la respuesta verbal en pacientes intubados y porque no se evalúan las respuestas del tronco encefálico.

Para intentar obviar estas limitaciones se diseñó la escala FOUR (del inglés *Full Outline of UnResponsiveness*), que establece los siguientes criterios de puntuación:

- Respuesta ocular:
 - 4: Dirige la mirada horizontal o verticalmente y parpadea dos veces cuando se le solicita.
 - 3: Abre los ojos espontáneamente, pero no dirige la mirada.
 - 2: Abre los ojos ante estímulos sonoros intensos.
 - 1: Abre los ojos ante estímulos nociceptivos.
 - 0: Ojos cerrados. No los abre ante un dolor.
- Respuesta motora:
 - 4: Eleva los pulgares, cierra el puño o hace el signo de la victoria cuando se le pide.
 - 3: Localiza al dolor (aplicando un estímulo supraorbitario o temporomandibular).
 - 2: Respuesta flexora al dolor (incluye respuestas en decorticación y retirada) en extremidad superior.
 - 1: Respuesta extensora al dolor.
 - 0: No hay respuesta al dolor. Se aprecia un estado mioclónico generalizado.
- Reflejos del tallo:
 - 4: Ambos reflejos corneales y fotomotores presentes.
 - 3: Reflejo fotomotor unilateral ausente.
 - 2: Reflejos corneales o fotomotores ausentes.
 - 1: Reflejos corneales y fotomotores ausentes.
 - 0: Reflejos corneales, fotomotores y tusígeno ausentes.
- Respiración:
 - 4: No intubado, respiración rítmica.
 - 3: No intubado, respiración de Cheyne-Stokes.
 - 2: No intubado, respiración irregular.
 - 1: Intubado, respira por encima de la frecuencia del respirador.
 - 0: Intubado, respira con la frecuencia del respirador o presenta apnea.

Entre las ventajas teóricas de la escala FOUR se encuentran su capacidad para detectar el síndrome de enclaustramiento, así como los distintos estadios de la herniación cerebral. Por otro lado, permite distinguir el coma de otros estados de alteración de la conciencia, como el vegetativo y los de mínima conciencia.

Campo visual. Se examinan los campos visuales evaluando la respuesta al amago de la mano del examinador. Una asimetría en la respuesta sugiere hemianopsia.

Pupilas. Se debe revisar el tamaño, forma, simetría y reactividad de las pupilas. Si son normales significa que el nervio óptico, el oculomotor y el segmento mesencefálico están intactos. Las vías nerviosas pupilares no suelen afectarse por los trastornos metabólicos, por lo cual la presencia del reflejo a la luz sirve para diferenciar entre coma metabólico y trastorno estructural, con la excepción de la intoxicación atropínica o por opiáceos, que cursan con midriasis y miosis, respectivamente. Las drogas que pueden producir alguna alteración pupilar son las midriasis (anfetaminas, dopamina, atropina, cocaína y tricíclicos), midriasis arreactiva (glutetimida, escopolamina y alcohol metílico). Tienen poca reactividad los aminoglucósidos, barbitúricos y succinilcolina; mientras que los narcóticos provocan miosis con buena respuesta a la luz.

Los trastornos de la motilidad pupilar permiten localizar las lesiones estructurales dentro del tallo cerebral:

- Pupilas medias arreactivas. Indican lesiones del mesocéfalo.
- Pupilas puntiformes que reaccionan a la luz. Indican lesiones protuberanciales. Puede ser necesaria una lupa para la exploración.
- Pupila dilatada unilateralmente. Indica la herniación del uncus del lóbulo temporal.
- Miosis unilateral. Indica el síndrome de Horner.
- Midriasis bilateral. Indica coma profundo o muerte encefálica e intoxicación por drogas que producen midriasis.

Movimientos oculares espontáneos. También conocidos en inglés como *roving eyes* (movimientos oculares errantes). Son movimientos conjugados rítmicos en sentido horizontal, como signo de coma. Indican que los núcleos oculomotores y sus conexiones están intactos.

Se manifiestan de varias maneras:

- *Ping-pong.* Son movimientos lentos de los ojos en sentido horizontal con una frecuencia de 3-5 Hz, que indican alteración metabólica.
- *Bobbing.* Movimientos intermitentes de los ojos, en fase rápida hacia abajo, que retornan lentamente a la posición primaria. Indican una lesión en el puente.
- *Dipping.* Consiste en la desviación lenta hacia abajo de los ojos seguida del retorno rápido. Ocurre en caso de lesiones metabólicas, estado epiléptico o encefalopatía anóxica.
- *Bobbing inverso.* Es la fase lenta del movimiento hacia abajo con retorno rápido de los ojos más allá de la posición inicial. Tiene poco valor en la localización de hemorragias del puente y de lesiones difusas.

Motilidad ocular extrínseca. La ausencia total de movimientos oculares sugiere coma profundo con lesión pontomesencefálica. La motilidad ocular en pacientes inconcientes se explora en tres condiciones: posición en reposo, maniobras oculocefálicas y maniobras oculovestibulares.

Características de estas condiciones:

- Posición ocular en reposo. En las lesiones de los hemisferios cerebrales hay desviación ocular conjugada hacia el lado contrario de la parálisis del brazo o la pierna. En cambio, si los ojos están desviados hacia el lado de la parálisis, ello indica una lesión del tronco del encéfalo. En lesiones del segmento mesencefálico puede haber desviación de la mirada hacia abajo (síndrome de Parinaud).
- Reflejos oculocefálicos. El reflejo oculocefálico o movimiento de “ojos de muñeca” se provoca al girar la cabeza de un lado a otro. En los pacientes comatosos con integridad del tronco del encéfalo los ojos se mueven en dirección opuesta hacia el lado donde se gira. En cambio, si hay lesión troncal, los ojos permanecen inmóviles o bien los movimientos oculares no son conjugados.
- Reflejos oculovestibulares. Se provocan al irrigar el conducto auditivo externo con agua fría. Si el tronco del encéfalo está intacto existe una desviación ocular hacia el lado donde se

produce la irrigación. En caso contrario, no habrá reflejo calórico perceptible o la desviación ocular será de un solo ojo o desconjugada.

Fondo de ojo. La presencia de papiledema sugiere hipertensión intracraneal sostenida durante algún tiempo previo al examen y no suele estar presente en casos agudos. Un signo más temprano pudiera ser la ausencia del pulso venoso.

Reflejo corneal. La respuesta normal es el cierre reflejo palpebral bilateral con la elevación del globo ocular (fenómeno de Bell). La normalidad del reflejo corneal implica la integridad de la vía aferente (V par), las conexiones a nivel del tercio medio e inferior de la protuberancia y la vía eferente (VII par). El fenómeno de Bell sin oclusión ocular sugiere la alteración del VII par craneal, sin embargo, las lesiones estructurales pontinas provocan la desaparición completa del fenómeno de Bell, al afectarse también las vías de la motilidad ocular.

Detección de asimetría facial. Se identifica al evaluar las muecas del paciente en respuesta a estímulos dolorosos al ejercer presión en el ángulo de la mandíbula o en la región supraorbitaria.

Reflejos de deglución y tusígeno. Si el paciente está intubado, el reflejo de la deglución se puede comprobar manipulando de manera gentil el tubo endotraqueal y el reflejo del tusígeno por la estimulación producida con la sonda de aspiración. Esta información puede obtenerse del enfermero que asiste al paciente.

Respiración. El coma profundo se acompaña de apnea, lo cual indica una afectación encefálica intensa con disfunción de la médula oblongada. Otros patrones ventilatorios se relacionan con localizaciones anatómicas específicas, su exploración depende de la posibilidad de retirar por un tiempo el soporte ventilatorio sin riesgo para el enfermo:

- Cheyne-Stokes. Es una forma de respiración que aumenta progresivamente en amplitud y frecuencia, luego decae hasta apnea. Indica un trastorno difuso de los hemisferios cerebrales y, en algunos casos, de depresión del tronco del encéfalo.
- Hiperventilación neurógena de origen central. Pacientes con lesión del mesocéfalo.
- Respiración de Kussmaul. Es una respiración rápida y profunda que indica acidosis metabólica, también se produce en algunas lesiones mesencefálico-protuberanciales.
- Respiración apnéusica. Es una inspiración larga que finaliza de forma espasmódica. Indica hemorragia o infarto de la protuberancia.
- Respiración atáxica. Es completamente irregular. Indica lesión del centro respiratorio medular y es signo de muerte inminente.

Funciones motoras y sensitivas. Primero se observa cualquier movimiento espontáneo del paciente. Si tiene preferencia por un hemicuerpo, sugiere una lesión focal. La asterixis, los temblores o mioclonias multifocales indican alteración metabólica. El bostezo y el hipo sugieren lesiones en la fosa posterior. Las convulsiones focales o generalizadas sugieren encefalopatía y, por otro lado, indican que las vías motoras largas que conectan la corteza cerebral con los segmentos motores no están bloqueadas a nivel del tallo cerebral.

La flacidez generalizada sugiere coma profundo, la rigidez, trastorno extrapiramidal o metabólico, y la espasticidad, lesión corticoespinal. Si el paciente no tiene movimientos espontáneos debe evaluarse la función motora y, a la vez, la respuesta a estímulos sensoriales con estímulos dolorosos. Los estímulos se dividen en dos categorías: centrales y periféricos. El encéfalo responde a los estímulos dolorosos centrales y la médula espinal, a los periféricos.

El estímulo esternal es muy utilizado, aunque debe reconocerse que es periférico y, en su lugar, la presión del músculo trapecio puede ser más efectiva. Otros sitios de estimulación periférica pueden ser el lecho ungueal u otra zona del brazo o la pierna. Los lugares habituales de estimulación central son el ángulo de la mandíbula y la región supraorbitaria.

Como resultado de la estimulación pueden identificarse varios patrones de respuesta motora:

- Reflejo de retirada. Indica la integridad de las vías aferentes y eferentes.
- Respuesta asimétrica. Indica una lesión neurológica focal.
- Postura de decorticación o flexión anormal. Indica una lesión en la corteza cerebral.
- Postura de descerebración o extensión anormal. Indica una lesión grave en el tronco del encéfalo.
- Ausencia de respuesta. Indica la afectación del tronco o un coma profundo estructural o metabólico.

Reflejos osteotendinosos y respuesta plantar. El incremento de la respuesta refleja y la presencia de signo de Babinski indican una lesión en la vía corticoespinal. Es importante identificar asimetrías de la respuesta que sugieran la focalización neurológica.

Signos meníngeos. No debe olvidarse la exploración en busca de rigidez de nuca y de signos de Kerning y Brudzinski, los que se relacionan con la hemorragia subaracnoidea y las infecciones, causas importantes de trastornos de conciencia y coma.

Diagnóstico diferencial

Requiere atender las posibles manifestaciones del síndrome de cautiverio, de los estados vegetativos y de mínima conciencia, del mutismo acinético, de enfermedades psiquiátricas, así como evaluar las reacciones ante los simuladores.

Síndrome de cautiverio. También denominado síndrome de desafrenciación o *locked-in syndrome*, en inglés. Se produce por lesiones en la región ventral de la protuberancia (Fig. 84.1) o en neuropatías motoras graves (síndrome de Guillain-Barré), debido a la interrupción de las vías corticobulbares y corticospinales, en tanto se conservan las reticulares.

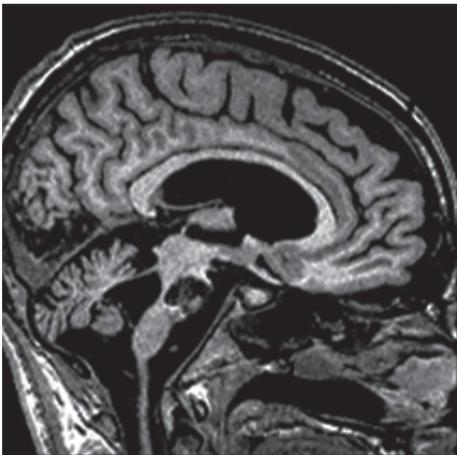


Fig. 84.1. Resonancia magnética de un paciente con síndrome de enclaustramiento por una lesión de la porción ventral del puente.

El paciente se encuentra en vigilia, anártrico, cuadripléjico, con incapacidad de mover voluntariamente la cara y de efectuar los movimientos oculares conjugados en sentido horizontal; se preserva la movilidad ocular conjugada vertical (ya que este control es mesencefálico). Como consecuencia, es plenamente consciente de sí mismo y de lo que ocurre a su alrededor, permanece alerta, sin alteración de sus funciones cognitivas, pero es incapaz de comunicarse o de realizar cualquier acto motor. Permanece como “encerrado en sí mismo”. Puede responder solo mediante movimientos oculares verticales y parpadeo, los que permiten diferenciarlo de un paciente en estado de coma.

Estado vegetativo. El estado de coma no es una condición permanente, ya que si después de unas semanas persiste el daño en el sistema nervioso central, la persona transita a un estado donde las funciones del sistema activador reticular ascendente se reinstauran. Si bien el sujeto permanece desconectado del medio y de sí mismo, se restablecen los ciclos sueño-vigilia. Los pacientes son capaces de abrir los ojos pero no siguen con la mirada, no cumplen órdenes ni realizan movimientos con un propósito determinado y las funciones cardíacas y respiratorias están preservadas. A esa condición se le denomina estado vegetativo, que es consecuencia de la destrucción de la mayor parte de la corteza hemisférica cerebral, sustancia blanca subcortical y tálamos, con preservación del hipotálamo y del tronco cerebral. Estos casos no muestran signos de reconocimiento de lo que pasa a su alrededor o de sus necesidades internas (incontinencia de esfínteres) aunque mantienen la homeostasis y la respiración espontánea. Su reactividad se limita a respuestas posturales primitivas o movimientos reflejos de las piernas. No existe una conducta con objetivo ni función cognitiva demostrables, así como tampoco la persona es capaz de hablar. Por lo tanto, el nivel de conciencia mantenido se manifiesta por la apertura ocular y la respuesta al dolor. El diagnóstico del estado vegetativo persistente se ve apoyado por la neuroimagen que evidencia un daño cerebral progresivo caracterizado principalmente por atrofia cortical. El electroencefalograma (EEG), que al principio puede ser isoeléctrico, se aproxima a la normalidad e incluso puede mostrar patrones de sueño. En cuanto al pronóstico, la recuperación de la autonomía respiratoria permite supervivencias de muchos años, siempre que se mantengan los cuidados de higiene y nutrición.

Estado de mínima conciencia. Este enunciado define a un grupo de pacientes que no cumplen las características del estado vegetativo. Estas personas, de manera esporádica, podrían seguir instrucciones, seguir objetos o reconocer voces, iniciar un discurso o generar un movimiento con propósito; sin embargo, estas conductas son impredecibles. Primero han estado en coma, luego han recuperado la apertura ocular y, tras pasar por un periodo de estado vegetativo más o menos prolongado, han llegado a recuperar una capacidad mínima e intermitente de comportamiento consciente. Para hacer el diagnóstico clínico los pacientes deben mostrar evidencia limitada pero clara de reconocerse a sí mismos o a su entorno, de manera reproducible, a través de por lo menos uno de los siguientes comportamientos: realizar órdenes sencillas; responder, ya sea con gestos o palabras, afirmativa o negativamente a una pregunta; hablar de forma inteligible o realizar actos con propósito en relación con un estímulo (por ejemplo, un estímulo con significación emocional puede propiciar risa o llanto); pueden tratar de alcanzar algo o a alguien con sus manos realizando el movimiento apropiado; pueden seguir o fijar la mirada en relación con un movimiento.

Mutismo acinético. Estos pacientes dan la impresión de estar alertas y suelen seguir visualmente los movimientos de objetos, pero no tienen respuesta emocional ante diversos estímulos y permanecen indiferentes incluso a estímulos nociceptivos vigorosos. La causa del mutismo acinético es una lesión bilateral en el lóbulo frontal que interrumpe las vías corticoreticulares y conserva las motoras y sensoriales. Se mantiene el ciclo sueño-vigilia, aunque el electroencefalograma muestra un marcado enlentecimiento difuso y ausencia del ritmo alfa. Lo anterior se debe a un aneurisma roto en la arteria comunicante anterior, un infarto bilateral de las arterias cerebrales anteriores (Fig. 84.2), una hidrocefalia y lesiones en la sustancia blanca.

Enfermedades siquiátricas. Incluyen básicamente crisis histéricas o catatonias. Se puede sospechar por la contractura palpebral, los signos típicos de histeria con exploración neurológica normal y los antecedentes siquiátricos del paciente. Se puede demostrar la presencia de nistagmo optocinético.



Fig. 84.2. Tomografía computarizada de un paciente con mutismo acinético secundario al infarto bilateral de la arteria cerebral anterior provocado por el vasoespasmo y la hemorragia subaracnoidea.

Simuladores. En este caso, los estímulos dolorosos suelen generar algún tipo de reacción. Los reflejos oculomotores y la exploración neurológica son normales. Se puede demostrar la presencia de un nistagmo optocinético.

Etiología de las lesiones cerebrales

Se describen en este apartado las causas de las lesiones estructurales supratentoriales, de las estructurales infratentoriales y de la disfunción difusa hemisférica bilateral.

Lesiones estructurales supratentoriales. Son las que ocupan espacio en el compartimento supratentorial. Pueden afectar estructuras diencefálicas profundas y del tronco encefálico y comprometer la formación reticular provocando alteraciones de la conciencia. Se presentan por traumatismos craneoencefálicos, hemorragias intracraneales (Fig. 84.3), infartos, tumores, abscesos, trombosis de senos venosos o hidrocefalias, así como por otras causas. La alteración del estado de conciencia puede deberse a uno de los siguientes mecanismos:

- Herniación transtentorial central del diencéfalo, habitualmente secundaria a lesiones ocupantes del espacio en regiones medias y altas intracraneales, que produce un síndrome de deterioro rostro-caudal del tallo cerebral.
- Herniación transtentorial lateral o uncal. Se produce en lesiones expansivas de la fosa y el lóbulo temporal, que frecuentemente requieren neurocirugía de urgencia. El primer síntoma suele ser la midriasis unilateral arreactiva o lentamente reactiva (debida a la compresión del III par), seguida de parálisis completa del III par craneal y de la alteración del estado de conciencia.

Lesiones estructurales infratentoriales. Son las lesiones compresivas o destructivas del tronco encefálico, como las hemorragias, los infartos (Fig. 84.4), los tumores, la esclerosis múltiple y los abscesos. Estas lesiones presentan signos de localización en el tallo cerebral (paresias de pares craneales, anomalías oculovestibulares y alteraciones del ritmo respiratorio) precediendo o acompañando al estupor-coma.

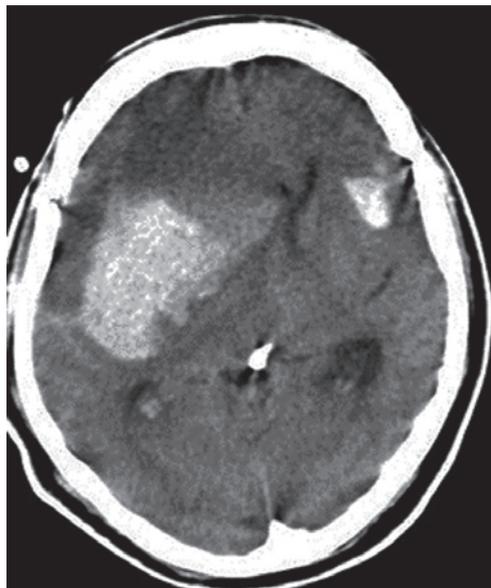


Fig. 84.3. Tomografía computarizada de un paciente en coma por hemorragias cerebrales que producen una gran herniación en la región supratentorial.

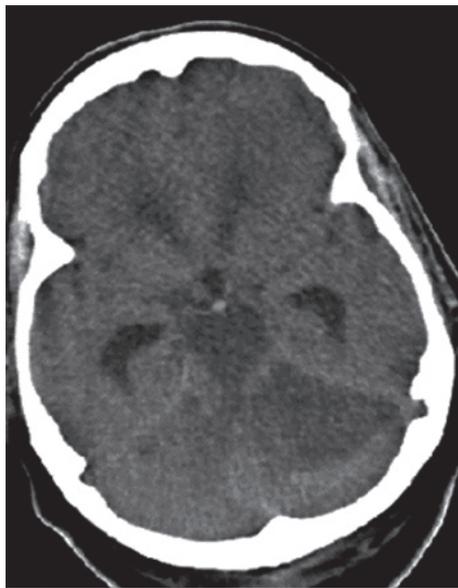


Fig. 84.4. Tomografía computarizada de un paciente en coma luego de un infarto del territorio vertebrobasilar, causado por una trombosis de la arteria basilar.

Disfunción difusa hemisférica bilateral. La afectación aguda encefálica difusa se produce como consecuencia de alteraciones primarias intracraneales o de forma secundaria a múltiples disfunciones extraneurológicas.

Las encefalopatías metabólicas incluyen:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica causada por anemia aguda, parada cardiorrespiratoria, *shock*, ahogamiento, arritmia cardíaca, insuficiencia respiratoria e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro.
- Alteraciones metabólicas, endocrinas e hidroelectrolíticas: hipoglucemia, coma hiperglucémico hiperosmolar, cetoacidosis diabética, acidosis metabólicas o respiratorias, hipocalcemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipernatremia, hipotermia, coma hepático, coma urémico, insuficiencia e hiperfunción suprarrenal, hipopituitarismo, hipotiroidismo e hipertiroidismo.
- Intoxicaciones y reacciones idiosincrásicas a drogas (alcohol, salicilatos, narcóticos, benzodiazepinas), venenos (pesticidas, plomo), hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno.
- Enfermedades infecciosas y parainfecciosas: encefalitis y meningoencefalitis primarias, así como encefalomielitis parainfecciosa.
- Estado epiléptico no convulsivo.

Atención al paciente

La determinación de la etiología es esencial para establecer un tratamiento racional. Para ello es importante el juicio clínico derivado de la historia y del examen del enfermo, en tanto resulta imprescindible la realización de investigaciones complementarias con vistas a ubicar el caso en alguna de las categorías diagnósticas señaladas.

El conteo hemático, la química sanguínea y la determinación de electrolitos son pruebas esenciales para evaluar las causas no neurológicas de coma, que se complementarán con otras investigaciones más avanzadas de acuerdo con el criterio clínico.

La tomografía computarizada debe realizarse lo más temprano posible, ya que esta investigación permitirá demostrar la mayoría de las causas neurológicas estructurales del coma. En determinados casos, especialmente cuando se sospechen lesiones infratentoriales o enfermedades inflamatorias o desmielinizantes, la resonancia magnética pudiera constituir el estudio de imagen de primera elección, aun cuando sea más incómoda su realización en este contexto clínico particular. Si se sospecha una infección del sistema nervioso central es obligatorio hacer una punción lumbar para estudiar el líquido cefalorraquídeo.

Por otro lado, cuando se sospeche el estado epiléptico no convulsivo, y siempre que sea posible, el monitoreo del electroencefalograma constituye una herramienta muy útil para el diagnóstico. Es evidente que el tratamiento específico deberá enfocarse en la etiología, sin embargo, existen algunos principios básicos comunes a todos los casos de coma.

Medidas generales:

- Inmovilizar el cuello antes de realizar cualquier maniobra si hay sospecha de un traumatismo cervical.
- Aislar la vía respiratoria con intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria si existe un coma profundo (Glasgow <9) o una frecuencia respiratoria <6 rpm.
- Canalizar las vías venosas y realizar la perfusión de suero fisiológico.
- Emplear sonda vesical y nasogástrica. Tomar muestras para buscar sustancias tóxicas, previo aislamiento de la vía aérea.
- Mantener el monitoreo.
- Determinar la glucemia mediante la tira reactiva. Solo administrar glucosa si se comprueba la hipoglucemia (la glucosa puede aumentar el deterioro neurológico).
- Utilizar la tiamina i.v. cuando existe un antecedente de etilismo, de desnutrición, de diálisis renal o una causa incierta. La infusión de tiamina debe siempre preceder al uso de la dextrosa, ya que de lo contrario puede desencadenar encefalopatía de Wernicke.
- Administrar naloxona en bolo i.v. cuando se sospecha intoxicación por opiáceos.
- Indicar el flumazenil si se sospecha intoxicación por benzodiazepinas.
- Tratar la hipertermia porque aumenta el consumo metabólico cerebral.
- Tratar la hipotensión ya que la hipoperfusión puede agravar la lesión primaria.
- Tratar la hipertensión ante el riesgo de lesión en los órganos diana.
- Controlar las convulsiones con diazepam, seguido de fenitoína o barbitúricos.
- Monitorear el electroencefalograma ante una sospecha de estado de mal no convulsivo.
- Mantener la cabecera de la cama plana. De existir una hipertensión intracraneal, entonces elevar la cabecera 30 ° para mejorar el drenaje venoso.
- Si se identifica una hipertensión intracraneal intensa, tratarla con hiperventilación mecánica, diuréticos osmóticos y esteroides, de acuerdo con el juicio clínico, pero nunca practicar hiperventilación profiláctica.

Bibliografía

- Bodart, O., Laureys, S. y Gosseries, O. (2013). Coma and disorders of consciousness: scientific advances and practical considerations for clinicians. *Semin Neurol*, 33 (2), pp. 83-90.
- Brogan, M.E. y Provencio, J.J. (2014). Spectrum of catastrophic brain injury: coma and related disorders of consciousness. *J Crit Care*; 29 (4), pp. 679-82.
- Bruno, M.A., Laureys, S. y Demertzi, A. (2013). Coma and disorders of consciousness. *Hand b Clin Neurol*, 118, pp. 205-13.
- Di Perri, C., Thibaut, A., Heine, L., Soddu, A., Demertzi, A. y Laureys, S. (2014). Measuring consciousness in coma and related states. *World J Radiol*, 28; 6 (8), pp. 589-97.
- Edlow, J.A., Rabinstein, A., Traub, S.J. y Wijdicks, E.F. (2014). Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*, 384 (9959), pp. 2064-76.
- Jain, S., Teasdale, G.M. e Iverson, L.M. (2019). *Glasgow Coma Scale*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298>
- Jennett, B. y Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1 (7905), pp. 480-4.
- McClenathan, B.M., Thakor, N.V. y Hoesch, R.E. (2013). Pathophysiology of acute coma and disorders of consciousness: considerations for diagnosis and management. *Semin Neurol*, 33 (2), pp. 91-109.
- Machado, C., Estévez, M., Rodríguez, R., Pérez-Nellar, J., Gutiérrez, J., Carballo, M., Olivares, A., Fleitas, M., Pando, A. y Beltrán, C. (2012). A Cuban perspective on management of persistent vegetative state. *ME-DICC Rev*, 14 (1), pp. 44-8.
- Machado, C., Estevez, M., Gutiérrez, J., Pérez-Nellar, J. y Olivares, A. (2011). A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*, 18 (77), p. 511.
- Machado, C., Pérez-Nellar, J. y Scherle, C. (2009). Batería neurofisiológica para la neuromonitorización del coma y el diagnóstico de la muerte encefálica. *Rev Cubana Med*, 48 (2). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200006
- Pérez-Nellar, J., Machado, C., Rodríguez, R., Estévez, M. y Chinchilla, M. (2012). Structural Neuroimaging Assessment of PVS patients. *Funct Neurol Rehabil Ergon*, 2 (1), pp. 67-8.
- Posner, J.B. y Plum, F. (2007). *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
- Ting, W. K., Pérez Velázquez, J.L. y Cusimano, M.D. (2014). Eye movement measurement in diagnostic assessment of disorders of consciousness. *Front Neurol*, 5, p. 137. Recuperado de: <https://europepmc.org/articles/pmc4114324>
- Trinka, E. y Leitinger, M. (2015). Which EEG patterns in coma are non convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 49, pp. 203-22.
- Wijdicks, E.F., Bamlet, W.R., Maramattom, B.V., Manno, E.M. y McClelland, R.L. (2005). Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol*, 58 (4), pp. 585-93.

MONITOREO MULTIMODAL EN EL PACIENTE NEUROCRÍTICO

Dr. Walter Videtta, Dr. Gustavo Giovanni Domeniconi y Dr. César Marcelo Costilla

El objetivo de los cuidados intensivos neurológicos es detectar precozmente y tratar de manera oportuna los daños secundarios a la lesión inicial (sea esta traumática, vascular, inflamatoria, infecciosa, metabólica). Los mecanismos de lesión cerebral secundaria favorecen la amplificación del daño neuronal mediante alteraciones hemodinámicas con impacto en el flujo sanguíneo cerebral (hipertensión intracraneal, hipotensión arterial, hipovolemia, hipertensión arterial), alteraciones en la microcirculación (disfunción microvascular, edema endotelial y de astrocitos, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e incremento de la trombogénesis a nivel capilar entre otros) y disfunción en la utilización y producción de energía (hipoxia, hipoglucemia, acidosis respiratoria, disfunción mitocondrial, daño de membranas, hiperexcitabilidad neuronal). Estas alteraciones conducen al deterioro neuronal por una isquemia o por la inadecuada relación entre la disponibilidad y el consumo del oxígeno y los nutrientes.

Monitoreo neurológico

El monitoreo neurológico, a lo largo de los años, ha transcurrido por diferentes etapas caracterizadas por la creciente introducción y disponibilidad de recursos tecnológicos que han permitido conocer y entender la heterogeneidad en la fisiopatología de los distintos tipos de lesiones primarias y, sobre todo, las diferencias entre sujetos afectados por una misma enfermedad, no solo en la historia natural del proceso sino en un mismo enfermo en diferentes momentos de la evolución clínica.

Entre las décadas 1960-1980 se establecieron las primeras unidades de cuidados intensivos neurológicos destinadas a pacientes neuroquirúrgicos, en las que el paradigma de monitoreo era el examen clínico neurológico detallado y seriado, acompañado del registro de variables sistémicas, tales como la presión arterial, la saturometría de pulso y el monitoreo del gasto cardiaco. En lugares especializados comenzaron a utilizarse los primeros monitores de presión intracraneal y se delinearon estrategias dirigidas a detectar el deterioro clínico tan pronto como fuese posible, para poder revertir o corregir el daño neurológico definitivo. A inicios de la década de 1980, se difundió la utilización de los dispositivos para medir la presión intracraneal, y se desarrollaron protocolos de manejo orientados por variables fisiológicas basadas en las alteraciones de la hemodinamia intracraneal (presión intracraneal y presión de perfusión cerebral), metabolismo (microdiálisis cerebral, electroencefalografía continua) y oxigenación cerebral (saturación en el golfo de la vena yugular, la presión tisular de oxígeno, la espectroscopía cercana al infrarrojo).

Actualmente, las unidades de cuidados neurocríticos han ampliado sus admisiones a pacientes con enfermedades primarias del sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, trauma

craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea) quirúrgicas o no, y a las enfermedades sistémicas que afectan al sistema neurológico; de esta manera se plantea la necesidad de adecuar el tratamiento a las necesidades del enfermo, con la información en tiempo real proveniente de todas las variables disponibles y con la asistencia de programas informáticos. Esta variante, conocida como neuromonitoreo multimodal, requiere de la tecnología de última generación y, sobre todo, del capital humano entrenado para interpretar correctamente la información y utilizarla de manera apropiada en la toma de decisiones a la cabecera del enfermo crítico neurológico.

Atención en la unidad de cuidados intensivos

El examen clínico y la historia clínica completa continúan siendo las herramientas fundamentales en la atención de los enfermos neurocríticos. Permiten ubicar al paciente dentro de una categoría de riesgo para determinar el tipo de monitoreo que se debe utilizar y la intensidad del tratamiento necesario para controlar las alteraciones en las variables neurológicas monitorizadas. Mediante la evaluación neurológica seriada se puede establecer la variabilidad del proceso patológico, las modificaciones de los hallazgos clínicos vinculables a las lesiones evolutivas y valorar la efectividad del tratamiento.

En la evaluación se emplean escalas neurológicas del nivel de conciencia:

- Escala de coma de Glasgow. Es simple, reproducible, requiere de un mínimo entrenamiento para su aplicación. Evalúa mejor las respuestas ocular, verbal y motora de manera espontánea, utilizando comandos simples o estímulos dolorosos. Deben registrarse todos sus componentes desglosados, en especial el motor, pues es el elemento que brinda mayor valor predictivo de mal desenlace neurológico en el trauma craneoencefálico moderado y grave, además de ser el menos influenciado por variables sistémicas, como la hipotensión, o por agentes farmacológicos depresores del sistema nervioso central.
- Escala FOUR (véase el capítulo anterior). Tiene cuatro componentes: respuesta ocular, motora, reflejos de tronco y patrón respiratorio, cada uno con valor máximo de 4 puntos. El agregado del patrón respiratorio y los reflejos del tronco permiten establecer con mayor precisión la profundidad del coma y el grado del daño neurológico. Otro punto a favor de esta escala es su utilidad como herramienta de monitoreo clínico, se mantiene a pesar de grandes lesiones neurológicas primarias o consecuencia de enfermedades sistémicas clínicas o quirúrgicas. El puntaje del tronco es el que menos se afecta con sustancias depresoras del sistema nervioso central o con los bloqueantes neuromusculares. Esta escala ha sido traducida al italiano y al español, además de validada. Se ha utilizado en pacientes críticos adultos, pediátricos y no neurológicos, en todos mantiene las virtudes predictivas y localizadoras de una lesión.

Son utilizadas también las escalas de magnitud del daño neurológico:

- Escala de ataque cerebral del Instituto Nacional de la Salud (NIHSS, del inglés *National Institute of Health Stroke Scale*). Se trata de un método estandarizado de evaluación en la etapa aguda del *stroke*, reproducible, preciso y que permite cuantificar el daño neurológico. El rango es amplio, va desde 0 (no cuantificable) hasta 40 (lesión neurológica devastadora). El punto de corte para el inicio de la terapia trombolítica es 4 y la evaluación seriada posibilita identificar la respuesta favorable al tratamiento y predecir la transformación hemorrágica luego del rt-PA (*recombinant tissue of plasminogen activator*).
- Escala de Hunt-Hess para la hemorragia subaracnoidea (véase el capítulo siguiente). Es una escala clínica diseñada para estimar el riesgo quirúrgico en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, evalúa el nivel de conciencia, el déficit focal y los signos de irritación meníngea, a partir de colocar a los pacientes en dos grupos: el de buen y el de mal

grado clínico. De esta manera se puede decidir el tipo de estrategia para evitar el resangrado (clipado o embolización).

- Escala WFNS (del inglés *World Federation of Neurosurgeon*). Tiene el mismo fundamento que la anterior y establece diferentes grados de acuerdo al compromiso del estado de conciencia y de la presencia o no del déficit focal (véase el capítulo siguiente).

Monitoreo hemodinámico. Incluye la atención a la presión intracraneal (PIC), resultado de la suma de tres componentes contenidos en la cavidad craneana: encéfalo, componente vascular y líquido cefalorraquídeo (LCR). El aumento de alguno de estos elementos genera incrementos de la PIC compensados inicialmente por el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo hasta el punto de descompensación espacial o de pérdida de complacencia intracraneal. A partir de dicho punto, con idénticos incrementos de volumen, se generan aumentos exponenciales de la presión intracraneal y gradientes de presión entre compartimentos dentro de la cavidad.

Tal situación sostenida en el tiempo ocasiona un daño neuronal mediante dos mecanismos:

- Descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC) con el consecuente descenso del flujo sanguíneo cerebral e isquemia cerebral secundaria.
- Efecto de masa focal con desplazamientos entre compartimentos intracraneales y generación de hernias cerebrales.

El valor límite normal de la presión intracraneal en adultos se ha establecido menor de 15 mmHg, la amplitud de la onda es de 2-3 mmHg, con elevaciones transitorias ante diversas situaciones, como las maniobras de Valsalva y la posterior disminución hasta llegar a valores normales. En pacientes con patología intracraneal se aceptan 20 mmHg durante 5 min o más para identificar el umbral y definir la hipertensión endocraneana (HEC). Esto condiciona el inicio de las medidas terapéuticas. Un valor añadido de la medición de la presión intracraneal es el cálculo de la presión de perfusión cerebral. Aunque los estudios en individuos sanos han demostrado que valores entre 40-50 mmHg permiten mantener un adecuado flujo sanguíneo cerebral, los pacientes con una patología neurológica grave, mucho más sensibles a la isquemia, suelen enfrentar el riesgo de isquemia cerebral. Esta última es valorada mediante otros sistemas de estimación de flujo como el Doppler transcraneal, la saturación yugular de oxígeno (SjO_2) y la presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$) incluso con presión de perfusión cerebral >60 mmHg.

El análisis del registro de la presión intracraneal debería centrarse en:

- El valor absoluto de la presión intracraneal y de la presión de perfusión cerebral.
- El registro continuo de la presión intracraneal, estudiando la presencia de ondas patológicas.
- El estudio de la onda de pulso intracraneal.

La onda de la presión intracraneal (registro en papel a 25 mm/s) tiene un aspecto similar a la onda de presión arterial, en tanto su curva tiene tres componentes bien diferenciados con sus respectivas características:

- Onda de curva P1. Es la onda de percusión, expresión de la onda arterial sistémica.
- Onda de curva P2. Es la onda tidal, se relaciona con la diástole y las pulsaciones venosas.
- Onda de curva P3. Es la onda dicota, depende de las pulsaciones venosas.

En condiciones de distensibilidad cerebral normal, se observa un predominio del componente P1 o de percusión de la onda de presión intracraneal (Fig. 85.1). Cuando la distensibilidad cerebral disminuye, los componentes P2 y P3 se destacan en la onda, sobre todo el P2. El aumento de la amplitud de la onda de pulso intracraneal se observa en situaciones de incremento de la presión intracraneal y de disminución de la distensibilidad. En los casos en que esta última tiene valores de lectura normales, se observa que $P1 > P2$ y $P2 > P3$ (Fig. 85.2).

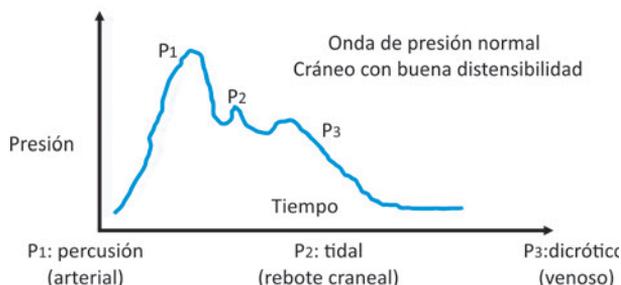


Fig. 85.1. Curva de presión intracraneal con *compliance* cerebral normal y valores normales ($P1 > P2 > P3$).



Fig. 85.2. Distensibilidad cerebral alterada-disminuida con $P2 > P1$ y $P3 \geq P1$.

La presencia de ondas patológicas se puede considerar como evento cíclico y no cíclico. La clásica descripción de Lundberg sobre la existencia de tres tipos de ondas patológicas (A, B y C) aún tiene vigencia. Las ondas A y B tienen un papel más relevante desde el punto de vista fisiopatológico y terapéutico.

Las ondas A o *plateau* (Fig. 85.3) consisten en el rápido ascenso de la presión intracraneal, a partir de niveles normales o más frecuentemente elevados, hasta alcanzar valores superiores a los 50 mmHg, que permanecen elevados en una fase de *plateau* o meseta durante 5-20 min para volver a descender de forma brusca al nivel basal. La aparición de estas ondas A refleja un estado de reducción de la distensibilidad cerebral y se asocia a un marcado aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) con la reducción simultánea del flujo sanguíneo cerebral. Estas ondas alertan sobre la necesidad de realizar o intensificar el tratamiento, pues indican una descompensación intracraneal severa con mayor deterioro neurológico e inminente producción de herniaciones cerebrales.

Las ondas B (Fig. 85.4) consisten en oscilaciones agudas y rítmicas con elevaciones de la presión intracraneal entre 20-50 mmHg de amplitud variable con una periodicidad de 0,5-2 min. Aunque su aparición se ha asociado a patrones respiratorios patológicos (Cheyne Stokes), pacientes somnolientos, fase REM del sueño o conectados a ventilación mecánica, en los que simultáneamente al desarrollo de ondas B se realizaban registros de Doppler transcraneal, la presencia de dichas ondas sugiere una amplificación de los cambios en el volumen sanguíneo cerebral por una alternancia de la vasodilatación y de la vasoconstricción a nivel de los lechos distales. De esta manera alertan sobre la necesidad de realizar o de intensificar el tratamiento.

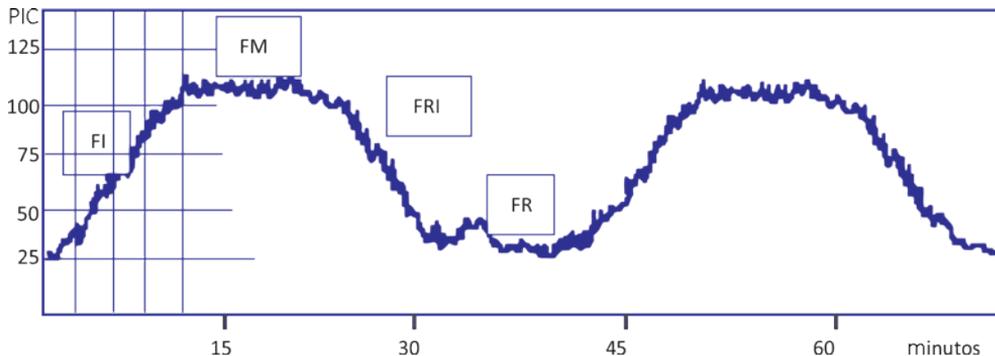


Fig. 85.3. Onda A o *plateau* (meseta) con sus 4 fases: fase inicial o caída de la presión de perfusión cerebral (FI), fase de meseta (FM), fase de respuesta isquémica (FRI) y fase de resolución (FR).

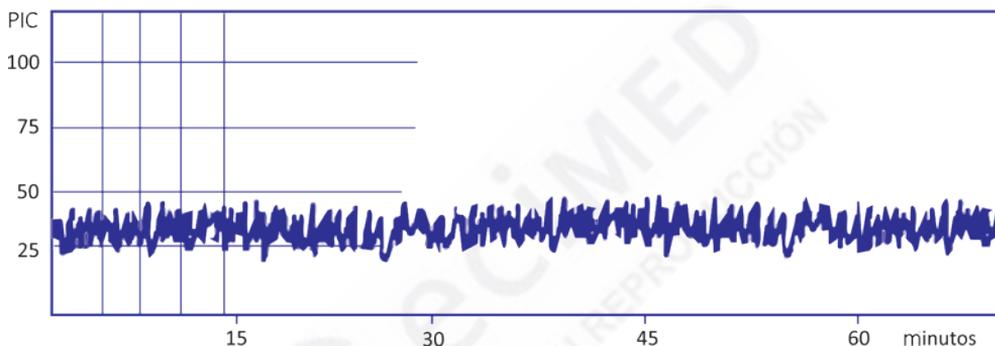


Fig. 85.4. Ondas B patológicas de Lundberg.

El tercer patrón u ondas C, de menor trascendencia en el paciente crítico, se manifiesta en forma de ondas rítmicas, rápidas (5-8/min), poco estudiadas y que parecen ligadas al fenómeno de Traube-Hering-Mayer que indica cambios en la presión sanguínea (reflejo barorreceptor). El valor para iniciar o intensificar un tratamiento no ha sido establecido.

Características fundamentales de las ondas patológicas de Lundberg:

- Ondas A:
 - Agotamiento de los mecanismos de compensación.
 - Tratar o intensificar el tratamiento para la hipertensión endocraneal.
- Ondas B:
 - Asociadas a cambios del volumen sanguíneo cerebral por vasodilatación.
 - No están asociadas con la presión arterial ni con la concentración de dióxido de carbono
 - Tratar o intensificar el tratamiento para la hipertensión endocraneal.
- Ondas C:
 - Se relaciona con variaciones en la vasorreactividad.
 - No se estableció el valor en relación con el tratamiento.

Los eventos no cíclicos son elevaciones transitorias de la presión intracraneal y tienen su origen en estímulos externos, los cuales se relacionan con muchas de las maniobras habituales en la unidad de cuidados intensivos: aspiración de secreciones traqueobronquiales, inserción de un fibrobroncoscopio, desadaptación al respirador, colocación de una sonda nasogástrica, cambio de decúbito, intubación, etc. La duración de la subida de la presión intracraneal es breve, con o sin hipertensión arterial y generalmente no necesita tratamiento. Se requiere mejorar la técnica de realización de las tareas mencionadas.

Los eventos descritos proveen de una información valiosa y son difíciles de identificar en la práctica diaria. Para poder detectarlos hay que establecer en el monitor: registros continuos, velocidad lenta (0,1-1 mm/s o 50 mm/h), escala amplia (0-200 mmHg), además de observar la presión intracraneal y la de perfusión cerebral durante el monitoreo. Es necesario calcular la segunda determinando la tensión arterial de manera invasiva. Los trastornos del flujo por alteraciones en los valores de ambas presiones se pueden tratar empleando medidas que permitan modificar a una de ella o a las dos, así como obteniendo información sobre la dinámica intracraneana que alerte sobre los riesgos de herniación e isquemia.

La decisión de monitorizar la presión intracraneal persigue evaluar las probabilidades de que el paciente en algún momento pueda presentar hipertensión endocraneal (HEC) debido a la evolución del daño inicial o por otras lesiones cerebrales o extracerebrales. La evaluación del riesgo de padecer hipertensión endocraneal se basa en una combinación de características clínicas (coma, trauma craneoencefálico severo) y de hallazgos en la tomografía axial computarizada inicial (desvío de la línea media, lesión ocupante de espacio $>25\text{ cm}^3$, compresión o ausencia de las cisternas perimesencefálicas, signos compatibles con hidrocefalia, otros).

En la metodología del monitoreo de la presión intracraneal existen dos elementos muy destacables: el compartimento a monitorizar y el tipo de transductor. Los sistemas acoplados a fluidos son aquellos en los cuales la señal de presión hidráulica deviene en señal eléctrica, precisándose para ello la integridad de una columna líquida entre el transductor y el compartimento a monitorizar. Los sistemas no acoplados a fluidos son aquellos en los que un pequeño transductor en la punta del sensor se coloca directamente sobre el compartimento a monitorizar. Aunque la medición puede realizarse en cualquier compartimento intracraneal (epidural, subdural, subaracnoideo, intraventricular o intraparenquimatoso), el patrón de referencia para comparar los distintos sistemas es la colocación de un catéter ventricular (ej: en las astas frontales de un ventrículo lateral y conectado a un transductor de presión cuyo cero de referencia se estableció a nivel del Foramen de Monro). Las monitorizaciones subdurales y subaracnoideas prácticamente no se utilizan por sus numerosas lecturas erróneas y la posibilidad de complicaciones infecciosas y fugas de líquido cefalorraquídeo. El monitoreo epidural tiene la ventaja de permitir el monitoreo prolongado con un mínimo riesgo de complicaciones infecciosas, aunque en su contra se encuentran unas lecturas de 1-2 mmHg más altas que las ventriculares. Esta desviación se acentúa en caso de que la presión intracraneal sea >40 y cuando existen herniaciones cerebrales que bloquean el espacio subaracnoideo. El monitoreo mediante los sensores intraparenquimatosos presenta como inconveniente que no se puede volver a calibrar, su elevada sensibilidad permite detectar de manera temprana el desarrollo de los gradientes de presión.

La elección del lado a monitorear tiene también importancia debido a la demostración de la existencia de gradientes de presión entre los distintos compartimentos intracraneales. Si bien puede atenderse cualquier hemisferio, en caso de patología difusa de elección debe monitorizarse el más lesionado para identificar la patología predominantemente focal. Un estudio realizado por Chesnut *et al.* (NEJM, 2012), basado en la comparación de dos modalidades de tratamiento en el traumatismo craneoencefálico severo: el guiado por presión intracraneal y el guiado por clínica y tomografía axial computarizada, no demostró diferencias significativas en

términos de mortalidad y resultados funcionales a los 6 meses en ambos grupos. No obstante, existe una tendencia a mejores resultados en los subgrupos con el tratamiento guiado por la presión intracraneal. En los resultados secundarios, la investigación mostró una menor estadía en la unidad de cuidados intensivos y menos cantidad de días con asistencia respiratoria mecánica (ARM) a favor del grupo guiado por la presión intracraneal. Esto demuestra que solo el monitoreo de esta presión, tal como se entiende en estos días, y los tratamientos con que se cuentan no son suficientes en la atención a las complicaciones neurológicas.

Monitoreo de la oxigenación cerebral. La medición continua de la oxigenación cerebral con un sensor de la presión tisular de oxígeno (Pt*O*₂) intraparenquimatoso es una técnica segura y clínicamente aplicable. Existen diferentes métodos de medición: Licox® (Integra Neuroscience, Plainsboro, New Jersey) utiliza una técnica polarográfica mediante un electrodo tipo Clark, en un área cilíndrica de 13 mm alrededor del catéter; Neurovent-PTO® (Raumedic AG, Munchberg, Germany) y OxyLab p*O*₂® (Oxford Optronix Ltd, Oxford, United Kingdom), utilizan un método de luminiscencia.

Se mide el valor numérico de la presión tisular de oxígeno a partir de la relación entre el aporte de oxígeno (DO₂) y el su consumo metabólico (CMRO₂). Esta relación se expresa en las siguientes ecuaciones:

$$DO_2 = CO \text{ (gasto cardiaco)} \cdot CaO_2 \text{ (contenido arterial de oxígeno)}$$

$$CMRO_2 = AVDO_2 \text{ (diferencia arteriovenosa de oxígeno)} : CBF \text{ (acrónimo en inglés de flujo sanguíneo cerebral)}$$

Las barreras que dificulten la difusión de O₂ en el parénquima estudiado (*swelling*, edema, hemorragia) se verán modificadas por aquellas variables que puedan incrementar o disminuir cualquiera de las ecuaciones. Las mediciones de Pt*O*₂ varían de acuerdo a si se realizan en tejido sano o lesionado. En los casos de trauma craneoencefálico (TCE) grave, se elige insertar el sensor de la presión tisular de oxígeno en el parénquima sano del hemisferio más lesionado o, en caso de un daño difuso, en el hemisferio no dominante. En esta opción se privilegia valorar los tejidos potencialmente viables. No se debe insertar el catéter en un área elocuente y su colocación debe ser corroborada a través de una tomografía axial computarizada. Asimismo se recomiendan pruebas de aumento de la fracción inspirada de oxígeno FiO₂ para comprobar su adecuado funcionamiento, luego de transcurrido el tiempo de adaptación (120 min como promedio). Cuando se localiza la FiO₂ en el tejido sano, se considera un parámetro de oxigenación global, y es catalogado regional cuando se inserta en el área de penumbra isquémica en caso de vasoespasmos o a nivel de las hipodensidades pericontusionales del trauma craneoencefálico.

La oxigenación cerebral puede ser evaluada de manera global por la medición de la saturación venosa yugular de oxígeno, que se describe como la oximetría con catéter en posición de bulbo de la yugular. Esta técnica es menos confiable ya que requiere una adecuada posición del catéter en la yugular, siempre por encima de la vena de drenaje del sistema tiroideo, a no menos de 2 cm de la apófisis mastoidea. La medición es la resultante entre la oferta y el consumo de O₂ y refleja lo que sucede de forma global en ambos hemisferios en proporciones variables, ⅔ de uno y ⅓ del otro. Su mayor utilidad se halla en las lesiones difusas. Es una medición complementaria a la medición de la presión tisular de oxígeno (Tabla 85.1).

Tabla 85.1. Factores que afectan el cálculo de la saturación venosa yugular de oxígeno

Saturación venosa yugular de oxígeno (SjvO₂)			
Disminuida		Aumentada	
Disminuye el aporte de oxígeno	Aumenta el consumo metabólico de oxígeno	Aumenta el aporte de oxígeno	Disminuye el consumo metabólico de oxígeno
Aumenta la presión intracraneal. Disminuye la presión de perfusión cerebral	Aumenta el metabolismo	Disminuye la presión intracraneal. Aumenta la presión de perfusión cerebral	Coma
Vasoespasmó	Hipertermia	Hipercapnia	Hipotermia
Hipotensión	Dolor	Vasodilatación inducida por los fármacos	Sedantes
Hipoxia	Convulsiones	Hipertensión arterial	Infarto cerebral
Insuficiencia respiratoria	Plano anestésico superficial	Malformaciones arteriovenosas	Muerte encefálica
Hipoxia			
Insuficiencia respiratoria	Plano anestésico superficial	Malformaciones arteriovenosas	Muerte encefálica
Shock.		Aumenta la presión arterial de oxígeno	
Anemia Hipovolemia			
Hemoglobinopatías Sepsis			

La experiencia clínica actual permite orientar la terapia en los pacientes con enfermedades cerebrales hacia la mejora de la oxigenación cerebral. Las estrategias terapéuticas pueden consistir en aumentar el contenido de O₂ de la sangre arterial o aumentar la entrega a través del aumento del flujo sanguíneo cerebral. En muchos casos se observa que rectificando los niveles bajos de hemoglobina se corrige también la oxigenación, una maniobra que puede determinarse en la práctica clínica actual. Según distintos autores, los niveles mínimos de la presión tisular de oxígeno mantenidos deberían ser >20 mmHg para asegurar una adecuada oxigenación. A continuación se presentan los escenarios posibles en el traumatismo craneoencefálico con la interacción de la presión intracraneal y la tisular de oxígeno (Tabla 85.2).

Tabla 85.2. Interacción entre las presiones intracraneal, de perfusión cerebral y tisular de oxígeno en el traumatismo craneoencefálico

		Presión tisular de oxígeno (PtiO ₂)	
		<20 mmHg	>20 mmHg
Presión intracraneal (PIC) / presión de perfusión cerebral (PPC)	PIC >20-25 mmHg PPC <60 mmHg	Hipertensión endocraneana/ neumotórax hipertensivo Síndrome compartimental abdominal	Hipertensión endocraneana/ hiperemia/ isquemia
	PIC <20 mmHg PPC >60mmHg	Descienden el contenido arterial y el aporte de oxígeno Causas sistémicas (síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemorragia, otros.)	Normal /efecto del tratamiento
	PIC <20 mmHg PPC <60 mmHg	Hipoperfusión Hipovolemia	

El monitoreo de la oxigenación cerebral tiene el objetivo de detectar los episodios de isquemia tisular, sobre todo en aquellas situaciones en las que las variables del monitoreo hemodinámico se encuentran dentro de los parámetros normales, sirviendo de gatillo para intervenciones de tratamiento orientadas a corregir y normalizar la alteración metabólica. De acuerdo a sus valores, la isquemia se categoriza como leve (15-20 mmHg), moderada (10-15 mmHg), grave (5-10 mmHg) y crítica (<5 mmHg). Se considera la PtiO₂ normal cuando es >20 mmHg.

Aun cuando los objetivos de reanimación han sido alcanzados, según el manejo recomendado por las guías de la Brain Trauma Foundation (BTF), la presencia de la isquemia tisular en la etapa aguda del traumatismo craneoencefálico alcanza al 47 % de los pacientes y se relaciona con una mayor mortalidad.

Los valores de la presión tisular del oxígeno varían mediante modificaciones en la presión de perfusión craneal (uso de fármacos vasoactivos, reanimación con fluidos), incrementos en la FiO₂, optimización de la hemoglobina (Hb) mediante la transfusión de glóbulos rojos, control de la temperatura (antitérmicos) y adecuación de la ventilación (presión parcial de dióxido de carbono con un valor óptimo de 35 mmHg) entre otros. De los 7 estudios en los cuales se comparan los resultados del tratamiento guiado por el monitoreo combinado PIC-PPC-PtiO₂ contra la estrategia convencional (PIC-PPC o PPC dirigido), 4 de ellos informan mediciones del resultado a largo plazo (GOS-E). Se encuentran en 3 los mejores puntajes de la escala en el grupo tratado con la guía de oxigenación, mientras que 1 refiere la mayor mortalidad y discapacidad, probablemente vinculadas a eventos adversos del tratamiento (uso de volúmenes excesivos de fluidos, daño pulmonar por hiperoxia prolongada, otros.).

El estudio BOOST 2 (denominado en inglés *Brain Oxygen Optimization in Severe TBI Phase 2*) es el primero aleatorizado y controlado que evalúa la eficacia y seguridad de la estrategia de tratamiento basada en niveles de PtiO₂ en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Incluyó a 122 personas y demostró que un tratamiento guiado por el monitoreo de la PtiO₂ reduce el tiempo de hipoxia cerebral (PtiO₂ <20 mmHg) en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Por el momento, la guía de manejo de BTF establece el monitoreo de la PtiO₂ como una opción (recomendación nivel III).

Monitoreo de velocidades de flujo sanguíneo cerebral regional mediante el Doppler transcraneal (DTC). El análisis de las velocidades de flujo sanguíneo a nivel de las arterias de la base del cráneo realizando un ultrasonido con Doppler pulsado, como expresión indirecta de estado del flujo sanguíneo cerebral regional, constituye uno de los elementos de monitoreo más

útiles en cuidados intensivos neurológicos. Constituye un método sencillo, inocuo, reproducible y de bajo costo. Sus debilidades residen en la variabilidad interoperador y en las dificultades que ofrecen algunas situaciones para la accesibilidad del ultrasonido. El método consiste en la insonación de las arterias cerebrales en el área del polígono de Willis, con un transductor de 2 mHz a través de diferentes ventanas anatómicas (escama temporal, transorbitaria, suboccipital). El análisis espectral del sonido permite la identificación de la velocidad pico o sistólica (V_s) y de la velocidad diastólica (V_d).

A partir de estos valores es posible efectuar mediciones complementarias:

- Velocidad media ($V_m = [V_s + (V_d \cdot 2)] : 3$).
- Índice de pulsatilidad de Gosling ($IP = [V_s - V_d] : V_m$).
- Índice de resistencia (IR) de Pourcelot.
- Pendiente sistólica (PS).
- Índice hemisférico o de Lindegaard, que expresa la relación existente entre las velocidades media (V_m) de la arteria cerebral media (ACM) y de la arteria carótida interna (ACI): ($IL = V_m \cdot ACM : V_m \cdot ACI$).

Estos valores varían con la edad y el sexo.

La identificación de las arterias depende de la profundidad a las cuales se detectan, el sentido del flujo (positivo o negativo con respecto al transductor y a la ventana de insonación), las características sonoras y el comportamiento ante maniobras como la compresión carotídea. Es importante resaltar que el valor medido refleja la relación entre el flujo sanguíneo cerebral regional, el diámetro del vaso insonado y las presiones en sentido proximal y distal al punto del examen (Tabla 85.3).

Tabla 85.3. Criterios para la identificación de las arterias mediante el Doppler transcraneal y los valores normales

Arteria	Ventana	Dirección	Profundidad (mm)	Velocidad media (cm/s)	Índice de pulsatilidad (IP)
Oftálmica	Orbital	Hacia	40-50	22	1,50
Sifón carotideo	Orbital	Bidireccional	55-60	44	-
Arteria cerebral media (ACM)	Temporal	Hacia	35-70	81	0,88
Arteria cerebral anterior (ACA)	Temporal	Aleja	60-75 mm	67	0,89
Arteria comunicante posterior (ACP)	Temporal	Hacia	55-70 mm	38	0,85
Arteria vertebral (AV)	Suboccipital	Aleja	45-75 mm	37	-
Arteria basilar (AB)	Suboccipital	Aleja	75-85 mm	39	-

Propuesto por el grupo de trabajo del Hospital Virgen del Rocío de España, existe un método sencillo para la interpretación de los diferentes escenarios fisiopatológicos posibles en la

patología neurológica aguda y su correlación con la hemodinamia intracraneal y sistémica. En él se consideran la velocidad media (Vm, según edad y sexo) o su desvío estándar, más o menos, en relación con la normalidad y el índice de pulsatilidad (IP).

A partir de los valores se identifican 5 patrones sonográficos posibles:

- Normal: Vm e IP normales para edad, sexo y vaso insonado.
- Patrón de baja velocidad: Vm <1DS para edad, sexo y vaso. Implica la reducción del flujo sanguíneo cerebral acoplado o no a la disminución del consumo metabólico de oxígeno. Tiene causas intracraneales (hipertensión endocraneana) o sistémicas (hipotensión arterial e hipotermia).
- Patrón de alta velocidad: Vm + 1DS.
- Hiperemia: incremento real del flujo sanguíneo cerebral regional (Índice de Lidegaard <3, circuito posterior >2 (AB/AV).
- Vasoespasmo por el incremento de las resistencias cerebrovasculares (Índice de Lidegaard >3, circuito posterior >2 (AB/AV).
- Patrón de alta pulsatilidad: IP elevado.
- Aumento de las resistencias distales al vaso insonado:
 - Activo: hipocapnia, fármacos.
 - Pasivo: hipertensión endocraneana, paro circulatorio cerebral.
- Patrón de baja pulsatilidad: IP disminuido.
- Disminución de las resistencias en sentido distal al vaso explorado. Su causa anatómica radica en las malformaciones arteriovenosas que provocan hipercapnia e isquemia.

El vasoespasmo (VE) de las arterias intracraneales constituye una complicación neurológica de la hemorragia subaracnoidea relacionada con el daño encefálico secundario y es una causa de morbilidad y mortalidad por dicha enfermedad. La prevalencia de esta condición se encuentra cercana al 70 % cuando se detecta mediante angiografía. El Doppler transcraneal permite hacer el diagnóstico del vasoespasmo, el seguimiento a lo largo de su evolución y la respuesta al tratamiento.

Los criterios de diagnóstico mediante ultrasonido son los siguientes:

- Incremento de 20 cm/s de Vm por día a partir de la tercera fecha.
- Vm >120 cm/s
- Índice memiférico de Lindegaard (IL) >3 en el circuito anterior o >2 en el territorio vertebrobasilar. El IL en el rango de 3-6 indica un vasoespasmo moderado, cuando es >6 indica un vasoespasmo grave.

Las velocidades medias entre 120-200 cm/s se correlacionan con las disminuciones del 25-50 % en la luz de la arteria cerebral media. En los casos con velocidades superiores a 200 cm/s, la estrechez supera el 75 %. Otra utilidad de este método reside en la posibilidad de estimar las presiones intracraneal y de perfusión cerebral mediante la aplicación de modelos matemáticos que incluyen el índice de pulsatilidad. Sin embargo, estas fórmulas no han podido ser replicadas en otros estudios, por lo que su valor real en la práctica diaria se ha puesto en duda.

En casos de accidente cerebrovascular isquémico ha sido posible identificar obstrucciones arteriales, detectar la presencia de émbolos y monitorizar la recanalización posttrombólisis en la etapa aguda. Resulta útil la escala TIBI (en inglés *Thrombolysis in brain ischemia*), que define cinco grados desde la ausencia de flujo (TIBI 0) hasta el flujo normal (TIBI 5).

La eficacia del Doppler transcraneal en el diagnóstico del paro circulatorio cerebral como método confirmatorio de muerte, bajo criterios neurológicos, ha sido documentada por varios grupos de investigadores independientes. La sensibilidad es del 95 % y la especificidad del 97 %, siendo los falsos negativos atribuibles a la debilidad en la señal y a la persistencia de flujo a nivel del sifón carotideo.

El Doppler transcraneal ha sido utilizado para la evaluación de la reactividad al CO₂ y del estado de la autorregulación cerebral (ARC) por presión, las alteraciones de estas dos determinaciones se han relacionado con malos resultados neurológicos en diferentes situaciones clínicas. La autorregulación cerebral por presión y, especialmente, la presión crítica de cierre (PCC o CCP, en inglés *Critical closing pressure*) son parámetros que tienen potencial utilidad en el tratamiento ya que permiten ajustar los niveles de la presión de perfusión cerebral óptimos para cada momento evolutivo de las diferentes enfermedades neurológicas agudas. La presión crítica de cierre se define como el punto a partir del cual el flujo sanguíneo cerebral desaparece y se encuentra por debajo del límite inferior de la autorregulación cerebral.

Ecografía de la vaina del nervio óptico. H. Hansen y K. Helmke en 1997 describieron el impacto en el diámetro de la vaina del nervio óptico (DVNO) de los cambios en la presión intracraneal. El aumento de esta se transmite al líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo de la vaina del nervio óptico y la ensancha. Esto constituye el fundamento de la medición del diámetro de la vaina del nervio óptico como una estrategia no invasiva para la evaluación indirecta de la presión intracraneal. Diversos estudios han demostrado la buena correlación del diámetro de la vaina del nervio óptico y la presión intracraneal, sobre todo en enfermos con traumatismo craneoencefálico. Algunos autores han propuesto entre 5,7-5,9 mm el valor del umbral de predicción del diámetro para correlacionarlo con una presión intracraneal elevada, pero no existe un punto de corte uniforme en la literatura. El estudio realizado por Abdo y colaboradores refiere un punto de corte de 6,9 mm para estimar la PIC \geq 20 mmHg. Entre las limitaciones del diámetro de la vaina del nervio óptico para la evaluación de la presión intracraneal se hallan las fluctuaciones agudas de esta, ya que en cortos periodos de tiempo sus modificaciones no dan tiempo a que se logre el equilibrio con la presión del líquido cefalorraquídeo dentro de la vaina del nervio óptico. De acuerdo con esto último, el diámetro de la vaina del nervio óptico no se correlaciona con el rápido descenso de los niveles de la presión intracraneal, lo que debe tenerse en cuenta para el seguimiento en el monitoreo.

Electroencefalografía continua (EEGc). Este método consiste en detectar de manera precoz un daño secundario en el sistema nervioso central de pacientes que han sufrido una enfermedad neurológica catastrófica, cuando la terapia específica sea capaz de evitar un daño irreversible. Su uso en la unidad de cuidados intensivos tiene como propósito detectar eventos neurofisiológicos productores de daño encefálico (lesión secundaria) y sobre los cuales se puede actuar en el momento más temprano posible, por ejemplo, ante las crisis epilépticas y la isquemia encefálica. En las mencionadas unidades pueden observar crisis convulsivas clínicas, estado epiléptico (EE) primario o secundariamente generalizado, crisis convulsivas subclínicas o sutiles, a veces sin ninguna manifestación obvia, a excepción de compromiso de conciencia y el estado epiléptico no convulsivo.

Este es el único método que permite un diagnóstico precoz de las crisis y del estado epiléptico no convulsivo durante los cuidados intensivos, en cuyas unidades la mayoría de las crisis epilépticas son subclínicas. La incidencia de convulsiones en los pacientes neurocríticos varía entre 2-28 %, de acuerdo a las distintas patologías y definiciones utilizadas en los trabajos. En el traumatismo craneoencefálico grave, la incidencia de crisis convulsivas precoces detectadas clínicamente varía entre 2-12 % de acuerdo al trabajo de Vespa *et al.* (1999). Un estudio prospectivo, Varelas *et al* (2005), realizado a 94 pacientes con traumatismo craneoencefálico grave en quienes se usó electroencefalografía continua, detectó el 22 % de crisis epilépticas, 52 % no convulsivas y 1/3 de estado epiléptico no convulsivo. Otra investigación de Vespa *et al.* (2003), que incluyó a pacientes con hemorragia intracraneal espontánea en quienes se usó la electroencefalografía continua, detectó el 28 % de crisis epilépticas, el 89 % no convulsivas y la mitad de estas con estado epiléptico no convulsivo. En este estudio, las convulsiones se detectaron en el 34 % de

las hemorragias intracraneales lobulares y en el 21 % de las hemisféricas profundas. Se describió una asociación entre la presencia de crisis no convulsivas y el riesgo de desviación de línea media y peor pronóstico.

Vespa *et al* (2003) estudiaron prospectivamente con electroencefalografía continua a un grupo de 46 pacientes que habían presentado un accidente cerebrovascular isquémico. Detectaron, en el 6 % de ellos, crisis epilépticas, la mitad no convulsivas. Una nueva evaluación prospectiva de Carrera *et al* (2006), se aplicó a 91 enfermos consecutivos con estado epiléptico y se efectuó una pesquisa de la actividad eléctrica epileptiforme al 17 % del total. Por otro lado, Dennis *et al* (2003), en su estudio con 26 pacientes que presentaban hemorragia subaracnoidea y se encontraban en sopor o coma, aplicaron el monitoreo con electroencefalografía continua y detectaron un estado de epilepsia no convulsiva en el 30 % de los casos. La electroencefalografía continua resulta esencial para determinar si el tratamiento es adecuado. El paradigma plantea la titulación de los fármacos anticonvulsivantes para obtener un patrón de descarga y supresión en el electroencefalograma de pacientes con estado de epilepsia refractario.

Microdiálisis. Se trata de una herramienta eficaz para el estudio de las moléculas del medio químico que rodea a la masa neuronal. En este sentido, su verdadero potencial se encuentra en la posibilidad de explorar la fisiología de un encéfalo con lesión aguda. Además, permite valorar en el mismo aspecto molecular la respuesta a distintos fármacos y otras intervenciones que manipulan distintas variables fisiológicas, como presión de perfusión u oxigenación. La microdiálisis posibilita monitorizar neurotransmisores (glutamato), sustratos metabólicos (glucosa), metabolitos (lactato y piruvato) y otros neuroquímicos de la porción extracelular (glicerol, acetilcolina y colina). Estas medidas pueden realizarse en la cabecera de la cama y con intervalos de una hora. Moléculas por debajo del límite del tamaño de la membrana semipermeable (por lo general en un rango de 10 000-20 000 Da) se difunden desde el espacio extracelular en el líquido de perfusión que se recoge en viales. La difusión de la glucosa, el lactato, el piruvato, el glutamato, la acetilcolina, la colina y el glicerol en el tejido cerebral circundante hacia el líquido de perfusión es de aproximadamente el 70 %, con un caudal de 0,3 mL/min. Los viales se cambian cada 10-60 min, son analizados por métodos enzimáticos, espectrofotometría o cromatografía. A pesar de que su potencial aun no queda claro fuera de los estudios de investigación, la técnica resulta una herramienta clínica útil, ya que informa cambios en una etapa donde el daño secundario puede prevenirse. El otro potencial es la posibilidad de individualizar terapéuticas y adaptarlas a los cambios químicos de un determinado paciente. El grupo de la Universidad de Lund, en Suecia, es el que más ha desarrollado esta técnica, utiliza la información obtenida para decisiones terapéuticas, pero esto no debe generalizarse.

Flujo sanguíneo cerebral regional. Aunque la presión tisular del oxígeno puede ser un buen marcador del flujo sanguíneo cerebral, no provee una medición directa dada la influencia de otros parámetros. La tecnología actual permite obtener la medida directa del flujo sanguíneo cerebral regional a través de una sonda de difusión térmica (TDP, Hemedex Cambridge, Massachusetts) que se puede insertar en el parénquima cerebral, por lo general junto a las correspondientes a la presión intracraneal y a la presión tisular del oxígeno. El sensor en la punta de la sonda proporciona una medida cuantitativa del volumen esférico del tejido que rodea al sensor.

En pacientes con hemorragia subaracnoidea, Muench *et al* utilizaron la TDP para guiar la terapia médica de la isquemia cerebral tardía. Notaron que el aumento de la presión arterial con el uso de vasopresores fue la única intervención útil para mejorar el flujo sanguíneo cerebral y la presión tisular del oxígeno. Esta técnica permite la evaluación de la reactividad cerebrovascular a los cambios de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y puede ser de gran utilidad

para orientar a hiperventilación moderada, sobre todo en casos de que se altere la autorregulación cerebral. La cuantificación precisa del flujo sanguíneo cerebral regional dependiente sobre todo de la temperatura del paciente y puede ser alterada significativamente en condiciones de hipertermia severa y ante las rápidas fluctuaciones de temperatura. Parece ser un instrumento prometedor. Los datos hasta el momento se limitan a pequeños estudios de centro único.

Espectroscopia cercana al infrarrojo. Es una técnica no invasiva empleada para medir la oxigenación alrededor de múltiples regiones del cerebro. Como técnica de neuromonitoreo tiene un futuro promisorio, pero hoy su uso rutinario en el trauma craneoencefálico no está indicado.

Monitoreo multimodal. Implica el monitoreo al paciente con una lesión neurológica aguda, teniendo en cuenta distintas modalidades. El objetivo es cuidar al paciente de la presencia de lesión secundaria, entendida esta como la provocadora de los peores resultados. Para prevenir este problema hay que permanecer muy alertas y, además, preparados para su hallazgo.

Se sabe hoy que el viejo paradigma de la presión endocraneana no explica toda la fisiopatología del daño encefálico. Se sabe que aun con buenos niveles de presión intracraneana se desarrolla isquemia por distintos mecanismos. Entonces se debe recurrir a las nuevas herramientas para detectar cambios suficientemente leves pero peligrosos, a fin de evitar su desarrollo. En este punto se torna crucial la evaluación de la oxigenación tisular, la actividad eléctrica y la actividad metabólica, no solo por su detección sino por su complementariedad. En ocasiones, la caída de la perfusión desencadena cambios en la oxigenación pero no en el sistema de presiones. En esta circunstancia la técnica debe entregar mejores sistemas que integren la información y la devuelvan rápidamente y con una lectura ágil.

Estrategias terapéuticas

En los últimos 50 años se han conocido diversas estrategias terapéuticas basadas en su mayoría en un monitoreo o un enfoque u otro. En los trabajos de investigación todos los enfoques demostraron resultados mejores, aunque ninguno es con claridad superior a otro. A la par, se han perfilado los cuidados intensivos, lo cual puede ser una respuesta probable a la obtención de resultados superiores. Todos los enfoques coinciden en un esquema escalonado y aditivo, paso a paso. En los últimos años surgió un nuevo enfoque, denominado terapéutica dirigida (conocida en inglés como *target therapy*), que hace hincapié en la identificación del problema que ocasiona el aumento de la presión intracraneal, la disminución de la presión de perfusión cerebral o la caída de la oxigenación. En fecha reciente, la microdiálisis cerebral añade otro elemento que puede ser útil en la práctica diaria. De cualquier manera, este enfoque, mucho más atractivo para los intensivistas, es difícil de enseñar, auditar y replicar. El manejo del cerebro agudo por medio del monitoreo multimodal de PIC, PPC, PtiO₂, SjiO₂, utilizando Doppler transcraneal y la electroencefalografía continua, sumado a otros monitoreos en desarrollo como la microdiálisis cerebral, el monitoreo del flujo sanguíneo cerebral regional, la pupilometría y la ecografía ocular junto a la tomografía axial computarizada de cerebro, que si bien no constituye un monitoreo propiamente dicho, su realización frecuente y a través del tiempo evolutivo del paciente permite entender algunas de las razones anatómicas de lo que sucede en la caja intracraneana.

Un creciente cuerpo de evidencia muestra que el monitoreo cerebral multimodal, definido por el número de herramientas de neuromonitoreo, ayuda a los médicos a examinar la respuesta individual a varias intervenciones terapéuticas en la atención de rutina al neurocrítico y puede mejorar el tratamiento de la lesión cerebral secundaria. La adhesión creciente del multimodal y la aplicación de otros monitoreos basados en protocolos ha contribuido al logro de mejores resultados en los estudios de centro único.

Bibliografía

- Abdo-Cuza A. A., Suárez-López J. M, y colaboradores (2018). Neuromonitoreo no invasivo en pacientes críticos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 17 (1), pp. 51-59. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2018/cies181d.pdf>
- Alexandrov, A. V., Sloan, M. A., Tegeler, C. H., Newell, D. N., Lumsden, A., Garami, Z., et al. (2012). Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. Jul; 22 (3), pp. 215-24.
- Bellner, J., Romner, B., Reinstrup, P., Kristiansson, K. A., Ryding, E. y Brandt, L. (2004). Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surgical neurology*. Jul; 62 (1), pp. 45-51; discussion PubMed PMID: 15226070.
- Bohman, L. E., Heuer, G. G., Macyszyn, L., Maloney-Wilensky, E., Frangos, S., Le Roux, P.D. et al. (2011). Medical management of compromised brain oxygen in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocritical care*. Jun; 14 (3), pp. 361-9. PubMed PMID: 21394543.
- Bouzat, P., Sala, N., Payen, J. F. y Oddo, M. (2013). Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Annals of intensive care*; 3 (1), p. 23. PubMed PMID: 23837598. Pubmed Central PMCID: 3716965.
- Brandi, G., Bechir, M., Sailer, S., Haberthur, C., Stocker, R. y Stover, J. F. (2010). Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. Jun; 152 (6), pp. 965-72. PubMed PMID: 20379747.
- Bratton, S.L., Chestnut, R.M., Ghajar, J., McConnell Hammond, F.F., Harris, O.A., Hartl, R. et al. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *Journal of neurotrauma*; 24 Suppl 1, pp. S65-70. PubMed PMID: 17511548.
- Cabrer, C., Domínguez-Roldan, J. M., Manyalich, M., Trias, E., Paredes, D., Navarro, A. et al. (2003). Persistence of intracranial diastolic flow in transcranial Doppler sonography exploration of patients in brain death. *Transplantation proceedings*; 35 (5), pp. 1642-3.
- Carney et al. (2016). Guidelines for the Management of Severe TBI, 4th Ed. *Neurosurgery*, pp. 1-10. Recuperado de: https://braintrauma.org/uploads/13/06/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf
- Carrillo Esper, R. y colaboradores (2014). Evaluación ultrasonográfica del diámetro de la vaina del nervio óptico (DVNO) para la medición de la presión intracraneana (PIC): a propósito de un caso. *Gaceta Médica de México*; 150, pp. 165-70. Recuperado de: http://anmm.org.mx/GMM/2014/n2/GMM_150_2014_2_165-170.pdf
- Cohen, J. (2009). Interrater reliability and predictive validity of the FOUR score coma scale in a pediatric population. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 41 (5), pp. 261-7.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Al-Rawi, P.G., Kirkpatrick, P. J., Matta, B. et al. (1999). Critical closing pressure in cerebrovascular circulation. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*; 66, p. 7.
- De Freitas, G. R. y Andre, C. (2006). Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta neurologica Scandinavica*. Jun; 113 (6), pp. 426-32. PubMed PMID: 16674610.
- De Riva, N., Budohoski, K. P., Smielewski, P., Kasprowicz, M., Zweifel, C., Steiner, L. A. et al. (2012). Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocritical care*. Aug; 17 (1), pp. 58-66. PubMed PMID: 22311229.
- Demchuk, A. M., Burgin, W. S., Christou, I., Felberg, R. A., Barber, P. A., Hill, M. D. et al. (2001). Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jan; 32 (1), pp. 89-93. PubMed PMID: 11136920.
- Figaji, A. A., Zwane, E., Fieggen, A. G., Siesjo, P. y Peter, J. C. (2009). Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. *Surgical neurology*; 72, p. 6.
- Fischer, M., Ruegg, S., Czaplinski, A., Strohmeier, M., Lehmann, A., Tschan, F. et al. (2010). Inter-rater reliability of the Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical care*; 14 (2), p. R64. PubMed PMID: 20398274. Pubmed Central PMCID: PMC2887186.

- Goyal, K. *et al.* (2019). Multimodal Neuromonitoring: Current Scenario in Neurocritical Care. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*, 6, pp. 62-71. Recuperado de: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1692863.pdf>
- Gross, H., Sung, G., Weingart, S. D. y Smith, W. S. (2012). Emergency neurological life support: acute ischemic stroke. *Neurocritical care*. Sep; 17, Suppl 1, pp. S29-36. PubMed PMID: 22948888.
- Gutiérrez Paternina, J. J. y colaboradores. Neuromonitoreo multimodal en trauma craneoencefálico severo: estado del arte. *Boletín Médico Científico de la Asociación Médica de Puerto Rico*. Recuperado de: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/37570232/MTCS_BMPR_2014.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DNEUROMONITOREOMULTIMODAL_EN_TRAUMA_CRANE.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYG-Z2Y53UL3A%2F20190930%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20190930T202728Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=c703605cfc14bd38ecf685fd3ea4b6eab61a3f1fa5d0980fa71d60c302886520
- Heldner, M. R., Zubler, C., Mattle, H. P., Schroth, G., Weck, A., Mono, M. L. *et al.* (2013). National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Apr; 44 (4), pp. 1153-7. PubMed PMID: 23471266.
- Hunt, W. E. y Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. Jan; 28 (1), pp. 14-20. PubMed PMID: 5635959. Epub 1968/01/01.
- Idrovo, L., Fuentes, B., Medina, J., Gabaldon, L., Ruiz-Ares, G., Abenza, M. J. *et al.* (2010). Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in acute stroke: an interobserver variability study. *European neurology*; 63 (6), pp. 364-9. PubMed PMID: 20551672.
- Jauch, E.C., Saver, J. L., Adams, H. P. Jr., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B.M. *et al.* (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Mar; 44 (3), pp. 870-947. PubMed PMID: 23370205.
- Lindgaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J., Sorteberg, W. y Nakstad, P. (1988). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta neurochirurgica Supplementum*; 42, pp. 81-4. PubMed PMID: 3055838. Epub 1988/01/01.
- Lindgaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J., Sorteberg, W. y Nakstad, P. (1989). Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta neurochirurgica*; 100 (1-2), pp. 12-24. PubMed PMID: 2683600. Epub 1989/01/01.
- Longhi, L., Pagan, F., Valeriani, V., Magnoni, S., Zanier, E. R., Conte, V. *et al.* (2007). Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. *Intensive care medicine*. Dec; 33 (12), pp. 2136-42. PubMed PMID: 17846748.
- Marcati, E., Ricci, S., Casalena, A., Toni, D., Carolei, A. y Sacco, S. (2012). Validation of the Italian version of a new coma scale: the FOUR score. *Internal and emergency medicine*. Apr; 7 (2), pp. 145-52. PubMed PMID: 21505790. Epub 2011/04/21.
- Marin-Caballeros, A. J., Murillo-Cabezas, F., Cayuela-Dominguez, A., Domínguez-Roldán, J. M., Rincon-Ferrari, M.D., Valencia-Anguita, J. *et al.* (2005). Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Critical care*; 9 (6), pp. R670-6. PubMed PMID: 16356218. PubMed Central PMCID: 1414023.
- Marmarou, A., Lu, J., Butcher, I., McHugh, G. S., Murray, G. D., Steyerberg, E. W. *et al.* (2007). Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *Journal of neurotrauma*, 24 (2), pp. 270-80. PubMed PMID: 17375991.
- Monteiro, L. M., Bollen, C. W., Van Huffelen, A. C., Ackerstaff, R. G., Jansen, N. J. y Van Vught, A. J. (2006). Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive care medicine*. Dec; 32 (12), pp. 1937-44. PubMed PMID: 17019556.
- Moppett, I. K. y Hardman, J. G. (2007). Modeling the causes of variation in brain tissue oxygenation. *Anesthesia and analgesia*. Oct; 105 (4), pp. 1104-12, table of contents. PubMed PMID: 17898395.
- Muñoz-Sánchez, M.A., Murillo-Cabezas, F., Rivera-Fernández, M.V., Rincón-Ferrari, D., Amaya-Villar, R., Flores-Cordero, J.M. *et al.* (2004). Rendimiento de un diagrama de correlación entre patrones ecográficos y hemodinámicos cerebrales. *Rev Neurol.*; 38 (05), pp. 411-5.
- Nangunoori, R., Maloney-Wilensky, E., Stiefel, M., Park, S., Andrew Kofke, W., Levine, J.M. *et al.* (2012). Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocritical care*. Aug; 17 (1), pp. 131-8. PubMed PMID: 21845489.

- Oddo, M. *et al.* (2019). Update in Neurocritical Care: a summary of the 2018 Paris international conference of the French Society of Intensive Care. *Ann. Intensive Care*, 9, p. 47. Recuperado de: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s13613-019-0523-x>
- Oddo, M., Levine, J.M., Mackenzie, L., Frangos, S., Feihl, F., Kasner, S.E. *et al.* (2011). Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery*. Nov; 69 (5), pp. 1037-45. PubMed PMID: 21673608.
- Oddo, M., Milby, A., Chen, I., Frangos, S., MacMurtrie, E., Maloney-Wilensky, E. *et al.* (2009). Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke, a journal of cerebral circulation*. Apr; 40 (4), pp. 1275-81. PubMed PMID: 19265059.
- Oddo, M., Nduom, E., Frangos, S., MacKenzie, L., Chen, I., Maloney-Wilensky, E. *et al.* (2010). Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. Aug; 67 (2), pp. 338-44. PubMed PMID: 20644419.
- Peacock, S. H. y Tomlinson, A. D. (2018). Multimodal Neuromonitoring in Neurocritical Care. *AACN Advanced Critical Care*, 29 (2), pp. 183-194. Recuperado de: <https://www.aacn.org/journalassets/ACC/29/2/183>.
- Pennings, F. A., Schuurman, P. R., Van den Munckhof, P. y Bouma, G. J. (2008). Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery: the assessment of normal values. *Journal of neurotrauma*. Oct; 25 (10), pp. 1173-7. PubMed PMID: 18847378.
- Prunet, B., Asencio, Y., Lacroix, G., Montcriol, A., Dagain, A., Cotte, J. *et al.* (2012). Noninvasive detection of elevated intracranial pressure using a portable ultrasound system. *The American journal of emergency medicine*. Jul; 30 (6), pp. 936-41. PubMed PMID: 21665418.
- Puppo, C., Camacho, J., Yelicich, B., Moraes, L., Biestro, A. y Gomez, H. (2012). Bedside study of cerebral critical closing pressure in patients with severe traumatic brain injury: a transcranial Doppler study. *Acta neurochirurgica Supplement*; 114, pp. 283-8. PubMed PMID: 22327709.
- Rosenthal, G., Hemphill, J. C., Sorani, M., Martin, C., Morabito, D., Obrist, W. D. *et al.* (2008). Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Critical care medicine*. Jun; 36 (6), pp. 1917-24. PubMed PMID: 18496376.
- Sloan, M. A., Burch, C. M., Wozniak, M. A., Rothman, M. I., Rigamonti, D., Permutt, T., *et al.* (1994). Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke, a journal of cerebral circulation*. Nov; 25 (11), pp. 2187-97. PubMed PMID: 7974544.
- Smith, M. (2018). Multimodality Neuromonitoring in Adult Traumatic Brain Injury. A narrative review. *Anesthesiology*; 128, pp. 401-15.
- Stead, L. G., Wijidicks, E. F., Bhagra, A., Kashyap, R., Bellolio, M. F., Nash, D. L. *et al.* (2009). Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocritical care*; 10 (1), pp. 50-4. PubMed PMID: 18807215.
- Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B. *et al.* (1988). A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Nov; 51 (11), p. 1457. PubMed PMID: 3236024. Pubmed Central PMCID: PMC1032822.
- Wartenberg, K.E., Schmidt, J.M. y Mayer, S.A. (2007). Multimodality monitoring in neurocritical care. *Critical care clinics*. Jul; 23 (3), pp. 507-38. PubMed PMID: 17900483.
- Wijidicks, E.F., Bamlet, W.R., Maramattom, B.V., Manno, E.M., McClelland, R.L. (2005). Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Annals of neurology*. Oct; 58 (4), pp. 585-93. PubMed PMID: 16178024.
- Zweifel, C., Czosnyka, M., Carrera, E., De Riva, N., Pickard, J.D. y Smielewski, P. (2012). Reliability of the blood flow velocity pulsatility index for assessment of intracranial and cerebral perfusion pressures in head-injured patients. *Neurosurgery*. Oct; 71 (4), pp. 853-61. PubMed PMID: 22791038.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Este capítulo tratará solo la hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea, se deja de lado la traumática y se refiriere especialmente a la generada por una rotura aneurismática.

Concepto y clasificación

La hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática es causada por la rotura de un aneurisma arterial y el consiguiente sangrado debido a la presión arterial dentro del espacio subaracnoideo. Su gravedad se puede apreciar al conocer que, aunque constituye una pequeña parte de los ataques cerebrovasculares, la mitad de los pacientes tienen menos de 55 años al momento del sangrado y solo el 50 % está vivo un mes después. Se trata de una patología grave, menos frecuente que los otros tipos de accidentes cerebrovasculares, pero con la característica de afectar a los más jóvenes, con altas tasas de morbilidad y mortalidad, además de causar la pérdida de muchos años de vida útil.

Este sangrado provoca una serie de alteraciones fisiopatológicas que permiten dividir esquemáticamente su evolución en tres etapas. El médico debe conocer esta evolución característica para pensar por adelantado en las posibles complicaciones y hacer cuanto esté a su alcance para prevenir las o reconocerlas de manera precoz.

Las etapas de la hemorragia subaracnoidea espontánea se caracterizan por:

- Primera etapa. Resangrado. Se debe a la reapertura de la brecha aneurismática. Se acompaña de unas tasas altísimas de morbilidad y mortalidad, aparece con más frecuencia antes de las primeras 24 h y disminuye con el paso de los días. Por esta razón el aneurisma responsable del sangrado debe identificarse y atenderse lo antes posible. Cuando hay dificultades en el tratamiento definitivo, existe una opción transitoria de tratamiento médico, abordada más adelante, el uso de antifibrinolíticos.
- Segunda etapa. Isquemia diferida. Era conocida como vasoespasmo, pero en la última década se ha demostrado que este es uno de los múltiples mecanismos etiopatogénicos de isquemia diferida. En esta etapa el personal especializado debe estar atento a la aparición de sintomatología o signología isquémica y neurodeterioro, evidenciado por una depresión de dos o más puntos en la escala de Glasgow o por la manifestación de nuevos déficits. Puede que no se perciban signos clínicos y la isquemia diferida se manifieste solo a través de la imagenología (tomografía axial computarizada, arteriografía). El vasoespasmo es el estrechamiento progresivo de la luz del vaso, de origen mixto, anatómico y funcional debido, en parte, a una proliferación de la capa íntima y muscular, así como a la contracción activa. Esta alteración aparece de manera progresiva, comienza por lo general a partir del cuarto día, llega a su máxima expresión alrededor del décimo día y desaparece a las 2-3 semanas.

El vasoespasmo se asocia con la cantidad de sangre en contacto con la pared arterial y también con la sangre intraventricular que pueda existir. Otros mecanismos etiopatogénicos de la isquemia diferida son las microembolias a partir del aneurisma, esté tratado o no, la isquemia en propagación, extensión o difusión (*spreading ischemia*) y otros como la disfunción capilar.

- Tercera etapa. Es más frecuente en los pacientes con peor grado clínico inicial. Se ve sobre todo en los pacientes más graves, y en general se superpone en el tiempo a las otras dos, aunque principalmente a la segunda etapa prolongándola. En este momento aparecen complicaciones sistémicas: sepsis, diselectrolitemias, convulsiones, hemorragia digestiva.

Se subraya que esta clasificación en etapas es esquemática y, por lo tanto, limitada. Su utilidad consiste en que permite recordar las principales complicaciones y sus etapas. La atención actual de la hemorragia subaracnoidea espontánea ha resultado en una mejoría significativa de la sobrevivencia. En los últimos años ha disminuido su mortalidad global, del 25 % en los años 80 a una actual del 10 % en los mejores centros. Estos resultados se deben en lo fundamental a un diagnóstico precoz y a una mejoría en la atención de este tipo de hemorragia, dirigida sobre todo a eliminar con rapidez y seguridad el riesgo de resangrado y minimizar el vasoespasmo y sus consecuencias. Sin embargo, la hemorragia subaracnoidea sigue siendo una afección devastadora con altos índices de morbilidad y mortalidad.

También ha mejorado la atención pre- y posoperatoria en la unidad de cuidados intensivos con el correcto uso del monitoreo invasivo. Sin embargo, más del 50 % de los pacientes presentan complicaciones sistémicas graves que afectan el resultado final. Las complicaciones más frecuentes se pueden clasificar en dos grandes grupos: neurológicas (resangrado, isquemia diferida, hidrocefalia, convulsiones, edema cerebral, hipertensión intracraneana) y extraneurológicas (se destacan las alteraciones cardiovasculares, las respiratorias, las metabólicas, las digestivas, las trombosis venosas y las complicaciones sépticas).

Etiología

La hemorragia subaracnoidea espontánea se debe a la rotura de un aneurisma intracraneano en un gran porcentaje de los casos, en alrededor de tres cuartas partes de los pacientes. En una cuarta parte de los pacientes la etiología no se encuentra en la evaluación inicial. También puede deberse al sangrado de una malformación arteriovenosa (1 %) o a otra patología.

El aneurisma se considera una malformación de la pared arterial, una evaginación focal, una protrusión de la capa muscular, deficiente de colágeno, debido a un defecto localizado de la lámina elástica interna y la túnica media. Puede existir un aneurisma cuya pared esté compuesta por solo 2 capas, la íntima y la adventicia. Este tiene frecuentemente una forma sacular, con el cuello más estrecho y el cuerpo redondeado que sobresale a través de la pared arterial con menor resistencia.

Un porcentaje considerable de los aneurismas va aumentando su tamaño con el tiempo. Se topografían en las arterias grandes de la base del cerebro y sus ramas. Se encuentran con bastante frecuencia en las bifurcaciones arteriales y en la circulación anterior (90 %), así como en el sistema vértebro-basilar (10 %). Aproximadamente un tercio de todos los aneurismas se encuentra en la arteria comunicante anterior, otro tercio en la arteria carótida comunicante posterior y una quinta parte en la bifurcación o trifurcación de la arteria cerebral media. Algunas series de estudios sobre hemorragia subaracnoidea indican que en la arteria cerebral media es donde aparece la mitad de los aneurismas. En el sector posterior son más frecuentes los de la arteria basilar (punta de la basilar). Existen aneurismas únicos o múltiples. Estos últimos se han descrito con una frecuencia que varía de menos del 14 % a cerca del 45 % de los casos estudiados.

Presentación clínica

La presentación clínica inicial de la hemorragia subaracnoidea se relaciona en gran medida con la magnitud del sangrado, puede evolucionar desde una cefalea de comienzo brusco a una muerte súbita. La cefalea típica comienza sin pródromos, como “un rayo en el cielo sereno”. Si el paciente se mantiene vigil, puede recordar lo que estaba haciendo cuando esta comenzó. La refieren frecuentemente como la peor cefalea de su vida. Muchas veces el comienzo se relaciona con un esfuerzo. Quienes tienen buen estado clínico, durante la cefalea pueden sentir rigidez en la nuca, debido a la irritación meníngea por la sangre. Cuando el paciente está en coma profundo, la rigidez en la nuca suele no estar presente.

La rotura del aneurisma derrama sangre a presión arterial dentro del espacio subaracnoideo, que se encuentra a presión mucho menor, entre 10-15 mmHg. La magnitud del sangrado depende de la brecha aneurismática y de la presión arterial del paciente. En los casos más graves, el sangrado solo cesa cuando la presión subaracnoidea alcanza a la presión arterial, lo que implica ausencia de irrigación del cerebro y la consiguiente isquemia inicial; conlleva clínicamente al coma y a veces a la muerte. La irritación meníngea y la hipertensión intracraneana generan el estado nauseoso y los vómitos frecuentes.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en un alto grado de sospecha. Los diagnósticos diferenciales dependen de la presentación clínica. Puede confundirse con una meningitis aguda, con una cefalea migrañosa o con una cefalea tensional. En el paciente en coma puede confundirse con un accidente cerebrovascular de otro tipo o con un sopor poscrítico.

Una vez que se piensa en una hemorragia subaracnoidea resulta fundamental confirmar el diagnóstico. El primer examen será la tomografía axial computarizada del encéfalo, realizada de emergencia y sin contraste. En ella se busca la presencia de sangre subaracnoidea en los distintos sectores: surcos, cisternas, parénquima y ventrículos. La existencia de sangre subaracnoidea confirma el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea, hay que tener en cuenta el antecedente de ausencia de un traumatismo. Se observa la sangre hiperdensa (blanca) en lugar del líquido cefalorraquídeo, que se observa hipodenso (oscuro) en una tomografía normal.

Además de la sangre, se exploran otras alteraciones frecuentes durante la hemorragia, por ejemplo, la presencia de hidrocefalia, que se diagnostica mediante una tomografía donde se visualiza el aumento de los ventrículos. La etiopatogenia de la hidrocefalia en este caso se relaciona con la sangre subaracnoidea e intraventricular que impide la fisiología normal de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Este líquido se forma con frecuencia en los plexos coroideos, en los ventrículos laterales y circula hacia abajo, atravesando los agujeros de Monro (agujeros inter-ventriculares) hacia el tercer ventrículo; desde este atraviesa el acueducto de Silvio (acueducto mesencefálico) hasta el cuarto ventrículo. Luego pasa, a través de los forámenes de Luschka y Magendie, a la cisterna magna, un depósito de líquido ubicado por detrás del bulbo raquídeo y por debajo del cerebelo, y circula hacia el conducto ependimario de la médula espinal y hacia la convexidad, donde se encuentran las vellosidades o granulaciones aracnoideas. Estas últimas están constituidas por la proyección de células de la aracnoideas en los senos vasculares de pared dural, que desembocan directo en el torrente sanguíneo.

La hidrocefalia se puede generar por una obstrucción de la normal circulación del líquido cefalorraquídeo (hidrocefalia obstructiva), por una dificultad en su reabsorción (hidrocefalia comunicante) o por ambas causas. La presencia de coágulos en el sistema ventricular obstruye la circulación normal en las regiones más estrechas de su trayecto, como el acueducto de Silvio.

Al seguir formándose líquido en los ventrículos laterales y estar entorpecida su circulación se acumula en la porción inicial del trayecto, generando dilatación en el tercer ventrículo y en los ventrículos laterales. En estos casos se pueden observar en la tomografía axial computarizada los coágulos formados en el acueducto y en el cuarto ventrículo. En el caso de la hidrocefalia comunicante aparece una dificultad en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo a nivel de la convexidad secundaria al proceso inflamatorio que se genera en la vellosidades aracnoideas, debido a la sangre derramada en el espacio subaracnoideo. En la tomografía se observa que todo el sistema ventricular está aumentado de tamaño.

El índice de Evans ayuda a diagnosticar una hidrocefalia, a partir de analizar la relación entre el máximo ancho de los cuernos frontales y el máximo ancho de la tabla interna del cráneo. Resulta fundamental saber que la hidrocefalia contribuye a la generación de la hipertensión intracraneana, puede matar al paciente en menos de 24 h y necesita ser tratada rápido, derivando el líquido cefalorraquídeo hacia una zona de menor presión. Se puede observar en la primera tomografía axial computarizada la presencia de hematomas intraparenquimatosos y hematomas a nivel de las cisternas (hemocisternas). Se buscará la sangre en el sistema ventricular.

La topografía de la sangre ayudará a conocer la topografía del aneurisma. Primero se evalúa si predomina en la topografía anterior o posterior del territorio de la circulación cerebral. Luego se determina si su distribución es simétrica o asimétrica. A pesar de que la tomografía sin contraste muestra la sangre y orienta a la topografía del aneurisma, el segundo paso luego de confirmar una hemorragia subaracnoidea consiste en realizar una arteriografía de las arterias cerebrales para diagnosticar la etiología del sangrado.

La sensibilidad de la tomografía para detectar sangre subaracnoidea depende de la resolución del equipo, el intervalo luego del comienzo del cuadro, la magnitud de la hemorragia y la experticia del radiólogo.

Si la tomografía no muestra sangre, puede deberse a varias razones:

- No se trata de una hemorragia subaracnoidea (HSA).
- Es una hemorragia subaracnoidea, pero el sangrado es escaso y, por lo tanto, no se visualiza.
- Es una hemorragia subaracnoidea evolucionada. La sangre va haciéndose menos hiperdensa luego de varios días hasta que no se puede diferenciar del líquido cefalorraquídeo.

Si la sospecha clínica de la hemorragia persiste, hay que seguir buscando la sangre. Existen dos maneras, la más común es la punción lumbar con el estudio del líquido cefalorraquídeo. Las características que deben buscarse para afirmar que se trata de una hemorragia subaracnoidea espontánea y seguir adelante con el diagnóstico están relacionadas con los métodos para diferenciar una punción lumbar traumática y una verdadera hemorragia subaracnoidea. Estos incluyen el recuento de los hematíes, “la prueba de los tres tubos”, el dímero-D y la ferritina en líquido cefalorraquídeo. La mejor técnica es la xantocromía o sobrenadante amarillo-naranja en el líquido cefalorraquídeo, valorado por la espectrofotometría, la existencia de sangre con glóbulos rojos crenados con una relación numérica entre hematíes y glóbulos blancos similar a la de la sangre (1 a 1000) y un sobrenadante xantocrómico (color amarillo). Este habla de la metabolización de la hemoglobina a bilirrubina, lo que descarta que la sangre haya aparecido como resultado de una punción dificultosa o por la punción de un vaso durante la maniobra de punción lumbar. Actualmente se está usando también la resonancia magnética, ya que la metahemoglobina se visualiza clara en esta imagen.

Diagnóstico etiológico del sangrado

Se expondrán primero las medidas generales iniciales y luego las medidas correspondientes a cada una de las complicaciones.

Medidas generales y de monitoreo. El estado clínico es el principal factor que predice el resultado final tras la rotura del aneurisma. Se discute entre los autores cuál es el mejor para realizar un pronóstico, si el estado clínico al ingreso, inmediato al sangrado, o el resultante de la evaluación entre las 12-24 h posteriores. Esto se debe a que un alto porcentaje de ingresados graves mejoran de forma espontánea en ese plazo de tiempo. Las diversas escalas de clasificación sirven para agrupar y comparar a grupos de pacientes con distinto grado de gravedad, además de ayudar en el proceso de toma de decisiones. Las clasificaciones clínicas más usadas son las de Hunt y Hess (Tabla 86.1) y la de la World Federation of Neurosurgical Societies (Tabla 86.2).

Tabla 86.1. Clasificación clínica de Hunt y Hess

Grado	Descripción
0	Aneurisma intacto
1	Asintomático, cefalea leve y rigidez en la nuca
2	Parálisis de par craneano, cefalea moderada a severa y rigidez en la nuca
3	Déficit focal leve, letargia y confusión
4	Estupor y hemiparesia
5	Coma y rigidez extensora

Tabla 86.2. Clasificación clínica de la World Federation of Neurosurgical Societies

Grado	Escala de coma de Glasgow	Déficit focal mayor
1	15	Ausente
2	13-14	Ausente
3	13-14	Presente
4	7-12	Presente o ausente
5	3-6	Presente o ausente

En ambas clasificaciones los grados IV y V son los llamados malos y se asocian a la peor evolución. Asimismo, la clasificación tomográfica clásica de Fisher (Tabla 86.3) y la modificación efectuada por Claassen evalúan la cantidad y distribución de sangre subaracnoidea y su relación con el riesgo de aparición del vasoespasmo (Tabla 86.4).

Tabla 86.3. Clasificación tomográfica de Fisher

Grado	Cantidad y distribución de la sangre en el espacio subaracnoideo y en otros
1	Sin sangre subaracnoidea
2	Sangre difusa en capas finas <1 mm, no hemocisterna
3	Sangre en capas verticales >1 mm o acúmulos localizados (hemocisternas)
4	Sangre intraventricular o parenquimatosa sin presencia significativa en el espacio subaracnoideo supratentorial

En el trabajo de Fisher, el grado 3 es el de mayor riesgo, con sangre subaracnoidea en cantidad significativa y hemocisternas; se asocia en un altísimo porcentaje a la aparición de vasoespasmo clínico, no así el 4, que presenta escasa sangre subaracnoidea, junto a la intraparenquimatosa o intraventricular.

Tabla 86.4. Clasificación tomográfica de Claassen

Grado	Descripción
0	Sin sangre subaracnoidea ni intraventricular
1	Sangre difusa en capas finas o mínima, sin sangre en ambos ventrículos laterales
2	Sangre difusa en capas finas o mínima, con sangre en ambos ventrículos laterales
3	Sangre difusa en capas gruesas, sin sangre en ambos ventrículos laterales
4	Sangre difusa en capas gruesas, con sangre en ambos ventrículos laterales

En la clasificación de Claassen, el grado 3 es similar al descrito por Fisher, pero el grado 4 de Claassen asocia sangre abundante subaracnoidea al sangrado intraventricular bilateral y sí presenta mayor riesgo de vasoespasmos que el 3. El tratamiento de un paciente con hemorragia subaracnoidea debe comenzar enseguida que se confirma el diagnóstico. Con independencia del estado clínico, la persona debe ser internada en una unidad de cuidados especiales, dado el riesgo potencial de agravarse que conlleva. Es necesario realizar un examen clínico completo y minucioso, ya que se presentan alteraciones de múltiples órganos y sistemas.

Atención al paciente

La atención al paciente con hemorragia subaracnoidea abarca las evaluaciones y terapéuticas neurointensiva, hemodinámica, endovascular; las medidas aplicadas en caso de complicaciones extraneurológicas, neurológicas, cardiovasculares, respiratorias, las encaminadas a prevenir complicaciones tromboembólicas, así como las de tratamiento del edema pulmonar neurogénico, el sangrado digestivo y de las alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas. De igual modo esa atención incluye el tratamiento del vasoespasmos, la hipovolemia, la hipertensión, la hipertermia, además de considerar los riesgos de la triple H, el empleo del magnesio, las características del soporte nutricional y de los métodos de sedación y analgesia adecuados para el enfermo.

Atención neurointensiva. Incluye la evaluación de los diferentes compromisos sistémicos.

Atención hemodinámica. A nivel cardiovascular se evalúa el estado de la circulación periférica, incluyendo la evaluación clínica del estado de la volemia, la perfusión, los elementos de falla cardíaca y el edema pulmonar. Es necesario realizar un monitoreo electrocardiográfico y un electrocardiograma de 12 derivaciones, que se repetirán de acuerdo a la evolución. Son importantes el ecocardiograma y la curva enzimática. La medición de la presión arterial podrá realizarse de manera no invasiva en pacientes con nivel de conciencia mantenido; pero si necesita asistencia respiratoria mecánica (ARM) o presenta inestabilidad hemodinámica, es imprescindible la colocación de un catéter intraarterial para el monitoreo continuo de la presión arterial media (PAM). Se realiza la cateterización de una gruesa vena central a partir del control seriado de la presión venosa central.

Si la situación clínica lo requiere, se coloca el catéter balón de Swan-Ganz para optimizar la atención hemodinámica, también se puede seguir con ecocardiografía. El control de la diuresis resulta prioritario y se debe realizar el balance hídrico dos veces al día como mínimo. Se colocará la sonda vesical si el paciente requiere asistencia respiratoria mecánica (ARM) y presenta alteraciones hemodinámicas, depresión de conciencia o en caso de que su balance hídrico sea dificultoso. Debe realizarse una completa valoración metabólica y del estado ácido básico con ionograma, glicemia, gasometría arterial, la que tendrá como mínimo una frecuencia diaria.

La correcta atención hemodinámica a una persona con hemorragia subaracnoidea constituye la piedra angular del tratamiento, más aún cuando el cuidado hídrico es tan importante

en la prevención como en el tratamiento del vasoespasmio. El tipo de reposición realizada y el manejo de las cifras de presión arterial del enfermo dependen de la situación clínica. Esto ocurre de manera diferente en la etapa inicial, preoperatoria y posoperatoria, cuando el aneurisma ya ha sido asegurado. La contracción de la volemia es la regla aplicada en todo paciente con hemorragia subaracnoidea, pues constituye un factor de riesgo de vasoespasmio, aumenta la agregabilidad plaquetaria, produce alteraciones en la microcirculación y disminuye la presión arterial. Como concepto general básico en la atención hemodinámica resulta prioritario evitar la hipovolemia. El volumen basal inicial a reponer es de 2,5-3,0 mL/kg/h (alrededor de 4000 mL/día para un paciente de 60 kg), utilizando primero el suero fisiológico (NaCl al 0,9 %) como solución basal.

Durante el preoperatorio la hipertensión arterial se presenta con frecuencia y debe evaluarse cuidadosamente cuáles casos requieren un tratamiento, ya que puede constituir una respuesta al aumento de la presión intracraneana (reflejo de Cushing). En este caso, la reducción de las cifras de presión arterial puede agravar la isquemia cerebral. Por otro lado, aunque en teoría, un pico hipertensivo podría generar un resangrado por aumento de la presión transmural, no hay evidencia de que la reducción rutinaria de la presión arterial por debajo de lo normal proteja del resangrado. Por lo general, en esta situación el médico debe ser tolerante a los aumentos moderados de las cifras de presión arterial, tomando en cuenta las características de cada paciente. Por ejemplo, será más tolerante con las cifras tensionales en aquellos con hipertensión previa y en los que tienen pobre nivel clínico-radiológico (Hunt y Hess IV-V y hemorragia holocisternal), siendo en todos los casos muy nociva la hipotensión.

Una vez tomada la decisión de tratar la hipertensión en determinado paciente, el descenso debe ser progresivo y cauteloso. Primero se procede al empleo de métodos de sedación y analgesia. En caso de no ser suficiente, entonces los fármacos recomendados son: labetalol (alfa y betabloqueante), betabloqueantes, calcioantagonistas del tipo diltiazem, e inhibidores de la enzima convertidora (IECA). No se aconsejan vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio o la nitroglicerina, ya que pueden producir un descenso brusco de la presión arterial y simultáneamente generar un aumento del volumen sanguíneo cerebral, y a través de este, de la presión intracraneal. Luego que el aneurisma ha sido asegurado, el intensivista tiene la gran ventaja de poder manejar el aporte de fluidos y la hemodinamia con libertad, esto propicia el manejo hiperdinámico sin riesgo de resangrado.

Complicaciones extraneurológicas. Pueden estar presentes hasta en el 80 % de los pacientes en algún momento de la evolución y cada una de estas complicaciones impacta en el resultado final.

Complicaciones cardiovasculares. Resulta esencial conocer la reserva cardiaca de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA), ya que esto constituye una herramienta fundamental manipulada durante el manejo hemodinámico de estos pacientes. La reserva cardiaca puede estar comprometida con la patología previa y la repercusión aguda, que se ha llamado cardiopatía catecolaminérgica neurogénica. También se ha descrito la miocardiopatía de Takotsubo posterior a la hemorragia subaracnoidea. Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes luego de la hemorragia, dado el terreno vascular de los pacientes, unido a las alteraciones agudas. Con frecuencia, fumadores e hipertensos crónicos presentan las complicaciones secundarias a esas patologías.

Las alteraciones agudas se vinculan a la liberación masiva de catecolaminas durante el episodio agudo de sangrado, que puede provocar una "necrosis en bandas" a nivel subendocárdico, sustrato fisiopatológico de la miocardiopatía catecolaminérgica. Esta miocardiopatía se asocia por lo general a los grados clínicos más pobres. En el episodio agudo pueden aparecer múltiples alteraciones, desde anomalías del electrocardiograma, hasta severas alteraciones de la función miocárdica. En el electrocardiograma (ECG) puede observarse inversión de la onda T, descenso del ST, inclusive la imagen del infarto agudo de miocardio. También son frecuentes las arritmias

cardíacas, ya sean supraventriculares, ventriculares o ritmos nodales, y los trastornos de la conducción. Estas alteraciones pueden llevar a disquinesias de la pared ventricular, con el agravamiento de la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia cardíaca, la hipotensión y el edema pulmonar. Pueden encontrarse ascensos de la troponina y de las enzimas cardíacas. Su ascenso se ha vinculado a una mayor frecuencia de complicaciones hemodinámicas.

Complicaciones respiratorias. Estas son múltiples y aparecen, incluso, en pacientes con buen grado clínico. Pueden presentarse neumonitis aspirativa, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonías, atelectasias, que son frecuentes. En un estudio reciente se encontró una disminución de la oxigenación en el 80 % de los pacientes. La mitad de ellos no presentaba alteraciones en la radiografía de tórax. Estaban eurolémicos y normodinámicos, con presión venosa central de 9 ± 4 mmHg y gasto cardíaco normal. La internación se prolongó el doble de tiempo en estos pacientes ($19 \pm 14,6$ días), en comparación con el grupo de oxigenación normal ($p < 0,001$) ($7 \pm 4,3$ días).

Edema pulmonar neurogénico. Su gravedad y frecuencia de presentación son variables, dependiendo de la definición usada para su diagnóstico. Se ha reportado una frecuencia entre el 2-30 %. Es más grave en los pacientes con Hunt y Hess IV y V, y en aquellos con sangrado subaracnoideo holocisternal y hemocisternas (Fisher 3). En estos casos puede presentarse el edema en el comienzo del cuadro, generando una situación clínica en extremo grave, que lleva a una insuficiencia respiratoria severa. Desde el punto de vista fisiopatológico no está claro su origen. El líquido del edema contiene una alta concentración de proteínas, por lo que se ha planteado que existe un aumento de la permeabilidad microvascular en el edema pulmonar neurogénico. En los últimos tiempos se ha otorgado mayor importancia a la liberación masiva de catecolaminas, ya señalada como el mecanismo fisiopatológico principal en la génesis de este edema. Esto llevaría a una vasoconstricción de las venas pulmonares y a la hipertensión capilar pulmonar. Un hecho que apoya esta hipótesis es la frecuente asociación del edema con la cardiopatía catecolaminérgica.

Entre otras posibles teorías, ha sido involucrado el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo, ya que lesiones en esta región pueden elevar la presión arterial pulmonar con independencia de la presión arterial sistémica, determinando un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. También han sido involucradas las microembolias pulmonares y a la alteración del drenaje linfático. No hay conclusiones definitivas y se acepta por el momento la etiología multifactorial del edema pulmonar neurogénico, aunque se desconoce la contribución relativa de cada componente. La respuesta inmediata a la situación clínica consiste en la intubación orotraqueal y la conexión a la asistencia respiratoria mecánica y diversos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) para optimizar la oxigenación y la ventilación.

Sedación y analgesia. El dolor y la excitación son frecuentes en los pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea. Su control es necesario ya que pueden generar aumentos bruscos de la presión arterial y aumentar el riesgo de resangrado en caso de que el aneurisma no haya sido tratado. El control efectivo del dolor puede ayudar al manejo de la presión arterial. Debe realizarse un balance entre la sedación y la analgesia y la importancia de una valoración neurológica seriada no distorsionada por el efecto de sedantes o analgésicos opioides.

Durante la analgesia pueden usarse diferentes agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE): ketorolac (en dosis máxima de 120 mg/día), ketoprofeno (300 mg/día), derivados pirazolónicos como dipirona, agentes opioides como morfina o fentanilo. Estos se administran por vía i.v., de forma intermitente o en infusión continua. Si se realiza la analgesia continua es preferible que sea balanceada, combinando antiinflamatorios no esteroideos con dosis bajas de opioides. De esta manera, a la vez que se potencian los efectos analgésicos, se minimizan los efectos colaterales de ambos. Por ejemplo, ketoprofeno 300 mg/día junto al fentanilo 100-300 μ g/día, o ketorolac y fentanilo (esta última combinación se usa por no más de 4 días considerando el riesgo

de una hemorragia digestiva). En los casos de cefalea muy intensa refractaria a los analgésicos analizados, puede ser beneficioso agregar una única dosis de corticoides, como la dexametasona (8 mg i.v.), a repetir en la evolución y de acuerdo con la respuesta. Esto último es de gran utilidad, probablemente por el efecto antiinflamatorio sobre la meningitis química producida por la sangre en el espacio subaracnoideo.

La sedación, en caso de pacientes en asistencia respiratoria mecánica, puede hacerse utilizando benzodiazepinas, como midazolam o lorazepam, también mediante una infusión continua endovenosa. Es importante separar la analgesia y la sedación en diferentes infusiones para poder independizar su manejo. La dexmedetomidina y el remifentanil son opciones bastante nuevas e interesantes de sedación y analgesia en los pacientes. La dexmedetomidina permite mantener a los pacientes tranquilos, sin excitación, con la ventaja de no disminuir el nivel de vigilia, sin efectos perjudiciales sobre la hemodinamia intracraneal. El remifentanil tiene acciones analgésicas y sedantes con excelente curva dosis-respuesta. Se obtienen ventanas clínicas a los 15 min de la suspensión de la infusión, y su metabolismo no depende de la función renal ni de la hepática. No se aconseja la utilización de morfina ni tramadol en dosis elevadas, dado el efecto emetizante de ambas.

Hipertermia. Se presenta en un elevado porcentaje de pacientes con hemorragia subaracnoidea. Requiere un control estricto, debido a que el aumento de la temperatura agrava la lesión cerebral y puede aumentar la hipertensión intracraneana. Siempre debe investigarse la causa de la fiebre. Su origen infeccioso debe ser la hipótesis inicial a investigar y tratar. Sin embargo, el origen no infeccioso de la fiebre es bastante frecuente en esta patología.

La hipertermia puede tener, al menos, 4 mecanismos:

- La presencia de fiebre en un paciente con hemorragia subaracnoidea y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- La presencia de sangre subaracnoidea, sobre todo en el sector posterior, lo que se conoce como el síndrome de Cunha.
- También puede deberse a la disfunción hipotalámica, fundamentalmente en pacientes con hemorragia subaracnoidea de bajo grado.
- Por último, se ha vinculado a la fiebre con el vasoespasmo, dado el mecanismo inflamatorio que este proceso patológico conlleva.

En este contexto, la dosificación de la proteína C reactiva y la procalcitonina podría ayudar a diferenciar los mecanismos no infecciosos de los infecciosos. Una proteína C reactiva >100 mg/dL y una procalcitonina cuantitativa >2,5 ng/mL sugieren una etiología infecciosa.

Para tratar la hipertermia, algo que no es sencillo, se utilizan las siguientes medidas:

- Medidas físicas. Algunos usan los relajantes musculares para controlar el temblor, pero no todos coinciden con esta medida, ya que si bien es cierto que puede controlarse el temblor y mejorar el consumo de oxígeno, protegiendo al cerebro de los efectos secundarios de la hipoxemia e inclusive facilitando que disminuya el resangramiento, muchos piensan que esta terapéutica no logra por sí sola disminuir la hipertermia. Como es lógico, dicha táctica no es aplicable a pacientes con nivel de vigilia elevado. En este grupo, un modo alternativo de inhibir el temblor, para que las medidas físicas logren eficacia, es la utilización concomitante de meperidina en dosis de 20-30 mg. Si bien los métodos de enfriamiento de superficie con mantas de agua o aire frío son las medidas habituales, el futuro podría estar en el enfriamiento intravascular usando consolas inteligentes que controlan la temperatura externa de catéteres introducidos en la circulación del paciente, pero que no infunden líquido dentro de ella. Estos sistemas son aptos tanto para mantener la normotermia como para inducir la hipotermia.
- Una medida física práctica y efectiva consiste en la administración de suero fisiológico helado. A 4 °C se administran de 20-40 mL/kg por vía i.v. en 30 min.

- Medicación antipirética. La más usada incluye la dipirona en dosis de 1-2 g i.v., o una infusión continua de 5 g/24 h, sin diluir. También es útil la clorpromazina, 10 mg en 100 mL de suero salino en 30 min.

Alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas. En los pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden manifestarse la hiponatremia, la hipernatremia, la natremia normal y la poliuria, además de la hiperglicemia.

- Hiponatremia. Si bien las alteraciones del sodio sérico (disnatremias) se han descrito en pacientes con una hemorragia subaracnoidea del sector anterior, y con mayor especificidad luego de roturas de aneurismas de la arteria comunicante anterior. Según la experiencia estas alteraciones pueden presentarse en hemorragias de cualquier topografía.

La hiponatremia se observa con frecuencia en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Tiene diferentes causas, pero la más frecuente es el síndrome de cerebro perdedor de sal (CPS), que resulta de la liberación del factor natriurético atrial en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático. En este caso, la hiponatremia se asocia con hipovolemia y natriuresis aumentada. El tratamiento debe hacerse aportando una cantidad determinada de sodio con una concentración mínima del 3 %. Este no es un valor arbitrario, representa una cifra algo mayor que la máxima osmolaridad urinaria; de tal manera que, si no hay aportes hipotónicos extras, el sodio se elevará de manera indefectible. La cantidad de sodio a aportar se determina con la fórmula: $(140 - \text{natremia}) \cdot (\text{peso en kg}) \cdot (0,6)$.

El resultado corresponde al total de gramos de NaCl para aportar en 24 h. La natremia debe controlarse cada 8 h y la velocidad de su corrección puede ser variable, de acuerdo a la precocidad de su detección. Como regla, no conviene corregir más de 12-14 mEq/L diarios, a excepción de los pacientes con convulsiones y natremia <120 mEq/L. Se intentará mantener una natremia levemente elevada, entre 142-150 mEq/L. En algunos pacientes el tratamiento de reposición generará una poliuria importante. Según la experiencia esto ocurre casi sin excepciones, por lo que es conveniente agregar mineralocorticoides como la fludrocortisona (0,10-0,20 mg por vía enteral cada 8 h) y la hidrocortisona, esta última con buenos resultados y menor vida media. El efecto mineralocorticoide es transitorio, la pérdida de su acción ("escape") sucede en pocos días.

Otra causa de la hiponatremia es el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), que se debe a la excesiva liberación de hormona antidiurética y cursa con normovolemia o hipervolemia debido a que la hormona antidiurética induce la retención del agua libre por el riñón. En este caso, los pacientes no presentan poliuria y la osmolaridad urinaria es inapropiadamente alta, en presencia de una osmolaridad sérica disminuida. Debe realizarse entonces la restricción de volumen y, de manera eventual, se usan diuréticos (furosemida). Si la natremia es <125 mEq/L debe corregirse con aporte de NaCl hipertónico, aunque haya aumento del sodio extracelular, dado el riesgo de un edema cerebral. La diferencia clínica fundamental entre estos dos síndromes, que cursan con hiponatremia, radica en el estado de la volemia y del espacio extracelular. Mientras el cerebro perdedor de sal (mucho más frecuente) cursa con hipovolemia y deshidratación, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética cursa con normovolemia o hipervolemia y expansión del espacio extracelular. Según la experiencia, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se produce con muy baja frecuencia en el contexto de la hemorragia subaracnoidea.

- Hipernatremia. Cuando se produce la hemorragia subaracnoidea, la hipernatremia se asocia con más frecuencia a disfunción hipotalámica, luego de las roturas de aneurismas de la arteria comunicante anterior y, sobre todo, luego de procedimientos quirúrgicos o endovasculares en esta topografía, debido al compromiso de las arterias perforantes que provocan las

isquemias hipotalámicas. En general, la hipernatremia se acompaña de poliuria; constituye en este caso una diabetes insípida (DI) central por déficit de la hormona antidiurética (ADH). Las características de este tipo de diabetes son: poliuria con hipernatremia; orina clara, de baja densidad y osmolaridad, además del sodio urinario bajo. Dados los aportes con importante carga osmolar que reciben los hospitalizados, no se alcanzan valores tan bajos en la densidad urinaria ni en su osmolaridad como en el paciente ambulatorio. En el diagnóstico se toman en cuenta los valores inapropiados para la osmolaridad plasmática.

El tratamiento se basa en 3 pasos:

- Si la instalación de sodio es paulatina, el incremento del umbral de 155 mEq/L debe motivar el cambio en el aporte basal de suero fisiológico a Ringer lactato.
- De no ser esto suficiente y las hipernatremias seguir en ascenso, se agrega agua destilada por vía enteral como medida de primera elección (1-3 L diarios).
- En caso de que tampoco sea suficiente, se debe cambiar la solución de Ringer lactato, que se indica en todos los casos de hipernatremia, por soluciones más hipotónicas como el suero medio salino o tercio salino.

Solo se usará la hormona antidiurética en los casos refractarios a las medidas descritas. Esto representa el último recurso en caso de que la hipernatremia se vuelva progresiva y llegue a valores de 180 mEq/L. El uso de dicha hormona se realiza en dosis menores a las sustitutivas, con vistas a lograr una menor corrección. Se comienza con desmopresina, a razón de 1µg (¼ de ampolla) en infusión continua en 24 h, vigilando la respuesta diurética y la natremia. En caso de contar con vasopresina acuosa, esta se administra en una infusión continua, cuyo ritmo se controla según la volemia, la respuesta diurética y la natremia, que en este caso transcurre con gran rapidez. Se puede administrar la vasopresina también por la vía mucosa nasal (un disparo en cada narina). La respuesta a la desmopresina acuosa es diferida, se debe esperar varias horas y no insistir aumentando la dosis, ya que puede llevar a la anuria y generar un cambio de natremia muy elevado, con la consiguiente hinchazón cerebral.

Están contraindicados (como en todos los pacientes neurocríticos) los sueros que contengan glucosa. Debe evitarse aportar glucosa intravenosa, que es deletérea para el sistema nervioso central. De la misma manera que en la hiponatremia, las correcciones deben ser paulatinas, no excediendo el 10 % por día. Debe tratar de mantenerse la natremia entre 140-155 mEq/L. Un punto importante a destacar es que la necesidad de la hormona antidiurética debe ser testada a diario, ya que suele ser cambiante y evolutiva en estos pacientes, a partir de una menor necesidad paulatina del fármaco, no necesitarlo, e incluso una respuesta aumentada por la secreción endógena de la hormona.

- Natremia normal y poliuria. Una situación frecuente es la presencia de una poliuria sin mayor alteración de la natremia con aporte basal del suero fisiológico. Esto se debe a diferentes causas: hiperperfusión renal al generar hipertensión, hiperglicemia, administración de sustancias hiperosmolares (manitol, contraste), infusión de dopamina, reabsorción de edemas y causas mixtas. Esta situación, por lo general, no provoca la hipovolemia, pero debe buscarse la aparición de sus signos clínicos y corregirlos de inmediato, dados los altos riesgos de la hipovolemia en estos casos.
- Hiperglicemia. Aun siendo moderada y por mecanismos no bien dilucidados, puede agravar la isquemia cerebral. Constituye un factor de daño secundario que tiene efecto sobre los resultados. Se ha asociado con complicaciones intrahospitalarias graves, el aumento del riesgo de muerte o la severa incapacidad (20-25 % de los casos). Para el tratamiento se realizan dosificaciones seriadas de glicemia capilar y se aporta insulina si los valores son superiores a 180 mg/dL. Puede intentarse la administración de insulina cristalina subcutánea cada 6 h o, si el control no es posible por esta vía, se realiza la infusión endovenosa continua, recordando siempre detener o disminuir la velocidad de infusión durante el reposo digestivo.

Sangrado digestivo. Las úlceras agudas, sobre todo del tracto digestivo superior, pueden generar sangrados. El riesgo crece en los pacientes que presentan depresión de conciencia. Debe hacerse profilaxis en todos con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2. La nutrición enteral precoz disminuye el riesgo de sangrado.

Soporte nutricional. Muchos de los pacientes con hemorragia subaracnoidea permanecen hospitalizados por periodos prolongados, con mayor riesgo de presentar malnutrición. La nutrición enteral temprana previene la atrofia de las vellosidades intestinales y disminuye el riesgo de sangrado gastrointestinal; debe comenzar de manera precoz, dentro de las primeras 24-48 h de evolución. El soporte nutricional disminuye los efectos del balance nitrogenado negativo, la pérdida de la masa muscular, la alteración en la cicatrización de heridas y un mayor número de complicaciones infecciosas.

Prevención de complicaciones tromboembólicas. La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) complican a alrededor del 2 % de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. El riesgo de ambas complicaciones aumenta con el reposo prolongado, los tiempos operatorios largos y la disfunción endotelial. Debe realizarse la profilaxis de la trombosis venosa con vendas de compresión o botas neumáticas de insuflación intermitente. El tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar cambia si el aneurisma está asegurado o no. Si la trombosis se detecta antes de que esté asegurado, la anticoagulación es de alto riesgo; en estos casos puede colocarse un filtro en la vena cava para impedir el paso a la circulación pulmonar. Luego de tratar el aneurisma se puede utilizar heparinas, sobre todo las de bajo peso molecular, tanto para la profilaxis como para el tratamiento.

Complicaciones neurológicas. Entre estas complicaciones pueden mencionarse el resangrado, el edema cerebral, la hipertensión intracraneana, el vasoespasma, la hidrocefalia y las convulsiones:

- El resangrado. Es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad luego de la hemorragia subaracnoidea. Muere entre el 50-70 % de los pacientes que resangran. Si no se ocluye el aneurisma, entre el 20-30 % resangra en los primeros 30 días. El riesgo es mayor (4 %) el primer día luego de la hemorragia y ocurre entre el 1-2 % de los casos los siguientes 30 días. Los porcentajes son variables, pero tiende a ser más frecuente el resangrado en aneurismas de mayor tamaño y en grados clínicos pobres, llegando en algunos casos a ser superior al 30 %. Se presenta como un deterioro neurológico brusco o la instalación de un nuevo episodio de cefalea intensa. La reiteración de la tomografía confirma el diagnóstico. El único tratamiento que previene de forma definitiva el resangrado es la oclusión del aneurisma (quirúrgica o endovascular). Antes de que el aneurisma sea tratado, debe evitarse cualquier mecanismo que pueda generar el aumento de la presión transmural, ya que puede favorecer el resangrado. Por lo tanto, la colocación de drenajes ventriculares externos o de drenajes lumbares debe realizarse con extrema precaución, evitando drenar contra presiones muy bajas. Los cambios bruscos en la presión arterial se deben evitar. Si se conoce que el paciente es normotenso, se hacen descender con cuidado los valores de la presión sistólica cuando son >170-180 mmHg. Antes de hacer descender la presión arterial hay que descartar un ascenso de la presión intracraneal como causa de la hipertensión arterial y del vasoespasma y llegar al control inicial mediante la sedación y la analgesia; de no lograrlo, se utilizan agentes de acción corta.

El resangrado ocurre, entre otras causas, por la fibrinólisis del tapón hemostático constituido por el coágulo dentro del aneurisma. En la práctica, aun cuando se decida hacer un tratamiento quirúrgico o endovascular precoz, siempre existe cierto retraso por razones logísticas de implementación. En ese momento existe el riesgo de resangrado con altísima morbilidad y mortalidad. Los antifibrinolíticos, tanto el ácido epsilonaminocaproico como el ácido tranexámico, han sido ensayados para la prevención del resangrado en numerosas investigaciones desde 1967. Los primeros estudios aleatorizados concluyeron que el uso de antifi-

brinolíticos administrados por 4 semanas, o hasta que se realiza la cirugía tardía de oclusión del aneurisma, si bien disminuía la incidencia del resangrado no mejoraba la evolución de los pacientes porque aumentaba la incidencia del infarto cerebral.

En esta última década, el manejo preoperatorio ha cambiado de manera sustancial, sobre todo en lo que respecta al aporte de volumen, a ello se suma un consenso generalizado de asegurar precozmente el aneurisma (vía quirúrgica o endovascular). Bajo estas condiciones, un importante ensayo clínico de antifibrinolíticos en la hemorragia subaracnoidea, aleatorizado, controlado, doble ciego, publicado en 2002, utilizó ácido tranexámico para prevenir el resangrado ultra precoz. Este se presenta en el 15 % de los pacientes con hemorragia subaracnoidea y tiene muy elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. El estudio de 254 pacientes tratados y 251 controlados demostró la disminución del resangrado de 10,8 % a 2,4 %, con el 80 % de reducción de la mortalidad por resangrado precoz. Sobre la base de esa demostración, investigadores de la Universidad de Columbia y de otros centros recomendaron volver a considerar el uso del ácido tranexámico para prevenir el resangrado.

Por otro lado, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane incluyó nueve ensayos clínicos de antifibrinolíticos en hemorragias subaracnoideas de 1399 pacientes. El estudio comprobó que con los antifibrinolíticos la evolución no mejoró a los tres meses (considerando las muertes o la discapacidad severa en la Escala de Outcome de Glasgow), y aunque disminuyó de forma significativa el resangrado, sus efectos beneficiosos, según estos autores, están contrabalanceados por el aumento en la isquemia cerebral.

Los resultados de este metaanálisis son discutibles ya que se analizan grupos heterogéneos:

- Grupos de pacientes con tratamiento precoz del aneurisma contra otros con tratamiento tardío.
- Atención preoperatoria diferente, con grupos de pacientes en los que se enfatizó la atención normo- e hipervolémica, con profilaxis del vasoespasmo, mientras que otros grupos fueron atendidos “a la antigua”, sin dichas precauciones.
- No se diferenció el uso corto de antifibrinolíticos del uso prolongado.

Llama la atención que uno de los autores de esta revisión sea, a su vez, gestor de un ensayo clínico negativo para antifibrinolíticos, con las consideraciones éticas que esto supone. Sobre esta base y el alto nivel del diseño del estudio de Hillman y sus buenos resultados, se aconseja el uso del ácido tranexámico como método químico que evita el resangrado del aneurisma tras el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea en el preoperatorio, con las dosis descritas por el referido autor. Es decir, se administra ácido tranexámico (1 g i.v.) luego del diagnóstico de la hemorragia y antes del traslado del paciente al centro neuroquirúrgico regional. A las 2 h se le administra una segunda dosis, siguiendo con 1 g i.v. c/6 h hasta que el aneurisma sea clipado, o hasta las 72 h como máximo.

En caso de no contar con ácido tranexámico, se puede utilizar también el ácido epsilon-aminocaproico (AEAC), cuyo uso comienza en el departamento de emergencia o durante el traslado del paciente. Se administra un bolo inicial de 10 g, seguido por una infusión continua de 48 g/d hasta que el aneurisma sea obliterado. No se administra por más de 3 días. Puede dosificarse el nivel sérico de AEAC, que de ser 130 mg/L o mayor que esa cifra inhibe la activación sistémica del plasminógeno y, por lo tanto, se considera suficiente.

- Hipertensión intracraneana y edema cerebral. Cuando se producen estas complicaciones existe un aumento de la presión intracraneal en alrededor del 50 % de los pacientes portadores de la hemorragia subaracnoidea en algún momento de su evolución. En quienes presentan un buen grado clínico, la presión intracraneal puede volver rápido a la normalidad. Sin embargo, en quienes poseen un grado clínico pobre esto no ocurre y se mantienen diversos grados de hipertensión intracraneal a lo largo de la evolución. En general existe una buena correlación entre la gravedad clínica de la hemorragia y el nivel de la presión intracraneal.

La hipertensión intracraneana es multifactorial y sus elementos más importantes son:

- La magnitud del volumen hemorrágico inicial y del resangrado.
- Las lesiones ocupantes de masa: hematomas, hemocisternas, infartos extensos
- La hidrocefalia con sus dos mecanismos: aguda (por obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo) y subaguda crónica (por déficit en la reabsorción del mencionado líquido y debido al edema cerebral difuso por la isquemia global –posparo circulatorio cerebral– y por efecto edematógeno de la sangre derramada de forma difusa).
- El edema cerebral focal que se observa en la periferia de las hemocisternas y de los hematomas cerebrales.
- El aumento del volumen sanguíneo cerebral regional generado por la vasodilatación microcirculatoria en la zona isquémica correspondiente al segmento vascular espástico.

Existen causas más raras como la dificultad en el drenaje venoso.

La atención de la presión intracraneal debe estar dirigida a la causa. Si existe un aumento brusco no explicado, se realiza una nueva tomografía axial computarizada para descartar el resangrado, el hematoma, la hidrocefalia y el infarto. Debe realizarse el monitoreo sistémico y el neuromonitoreo de la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral, la saturación yugular del oxígeno y mediante el Doppler transcraneal. En este contexto clínico, la evacuación de las lesiones ocupantes de espacio debe ser realizada de forma precoz junto con el clipado del aneurisma. Se ha señalado también, dado el carácter evolutivo de este tipo de lesiones, la utilización profiláctica de la craniectomía descompresiva, sobre todo en las hemocisternas silvianas importantes.

Todos los pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea deben ser estudiados de forma inmediata con angiografía digital, que es el procedimiento estándar, o con angiotomografía (AngioTAC). Los equipos de última generación pueden detectar más del 90 % de los aneurismas de >3 mm. Si en un hematoma cerebral espontáneo se sospecha el origen aneurismático, debe ser estudiado con angiotomografía. De comprobarse un aneurisma se realiza la cirugía con clipado o el tratamiento endovascular y la cirugía posterior.

Deben mantenerse todas las medidas inespecíficas para tratar la hipertensión intracraneal: correcta posición de la cabeza (a 30 °) y el cuello, control de la sedación y la analgesia, manejo hemodinámico con hipertensión e hipervolemia, optimización del aporte cerebral de oxígeno, atención adecuada del medio interno y control de la temperatura. Las medidas específicas del tratamiento se seguirán de acuerdo a una sucesión escalonada de tres niveles, llegando al nivel máximo en cada paso y en general siguiendo el tratamiento aditivo, es decir, utilizando cada medida terapéutica en su máxima potencia y no abandonándola una vez que se decide utilizar otra de mayor potencia. En el primer nivel de tratamiento se utiliza: drenaje ventricular, osmoterapia, hiperventilación moderada ($p\text{CO}_2$ entre 30-35 mmHg) y bloqueo neuromuscular.

Un aspecto particular en el contexto de la hemorragia subaracnoidea es el manejo del drenaje ventricular externo, que debe utilizarse de forma cuidadosa, contra presión, evitando el sobredrenaje, ya que de ocurrir, puede favorecer el resangrado si el aneurisma no ha sido clipado aún. Por otra parte, con frecuencia estos catéteres suelen disfuncionar debido a la presencia de coágulos o de verdaderos moldes de sangre intraventricular que los obstruyen. Hay experiencia acumulada en los últimos años con el uso de fibrinolíticos (estreptoquinasa y rTPA) que mejoran los resultados y el control de la presión intracraneal. Se han utilizado dosis iniciales de 25 000 U de estreptoquinasa en 1-2 mL de suero fisiológico, que deben introducirse con otros 2 mL de suero. Previamente deben ser extraídos del sistema de 5-10 mL de líquido con el objetivo de no condicionar un aumento de la presión intracraneal con la dosis del trombolítico. Se utilizan 2-4 mg de rTPA por cada dosis. Se deja cerrado el sistema por lo menos 1 h, si durante este tiempo se producen aumentos de la presión intracraneal, deben

utilizarse otras terapéuticas reductoras de la hipertensión intracraneal intentando no reabrir el drenaje durante este periodo. A menos que exista una situación intracraneana muy crítica, no es aconsejable utilizar fibrinolíticos intraventriculares sin asegurar antes el aneurisma. La dosis intraventricular del fibrinolítico y los plazos de administración no pueden establecerse con certeza. A pesar de una opinión favorable entre los expertos en relación con esta terapéutica, no existen hasta el momento estudios aleatorizados que la apoyen.

La osmoterapia es un recurso estándar del primer nivel de tratamiento de la hipertensión intracraneal (HIC). En la actualidad se prefiere el uso de suero salino hipertónico al 7,5 % en dosis de 1,5 mL/kg repetidas de acuerdo a evolución de la presión intracraneal y mientras la natremia no supere los 155 mEq/L. La preferencia por el salino hipertónico en lugar del manitol se fundamenta en: mayor potencia y duración, menor efecto diurético y control directo de la osmolaridad plasmática con el seguimiento de la natremia. Se logra además, un mejor control de la hipertensión intracraneana y una mayor estabilidad hemodinámica con el suero salino hipertónico. Superada esta instancia, se pasa a las medidas de segundo nivel en la que nuestro grupo utiliza: indometacina, THAM e hiperventilación intensa transitoria. Aunque existe un riesgo teórico de que estas medidas puedan agravar la isquemia, no hay contraindicación absoluta de su uso en situación de hipertensión intracraneal refractaria en cualquier instancia. Por último, puede pasarse a las medidas de tercer nivel basadas en el uso de los barbitúricos, el tratamiento de la hipotermia, la realización de la craneotomía descompresiva y del drenaje lumbar.

- Vasoespasmo. También conocido como isquemia encefálica diferida, es una complicación frecuente de la hemorragia subaracnoidea que ocurre en el 70 % de los pacientes. Entre el 30-40 % de estos desarrolla isquemia cerebral sintomática. Existe una relación importante entre la cantidad de sangre valorada por las escalas de Fisher y de Claassen y el desarrollo de vasoespasmo sintomático. Los grados 3 de Fisher y 3 y 4 de Claassen son de altísimo riesgo de vasoespasmo. Otros factores que implican un mayor riesgo son: el grado clínico (los pacientes más graves presentan con mayor frecuencia vasoespasmo), el sexo femenino, el abuso de cocaína, el tabaquismo y la hipertensión crónica. Si bien los pacientes más jóvenes presentan vasoespasmo más a menudo, los añosos son más proclives a que este sea sintomático. Esta complicación afecta a las arterias de conductancia, es decir a los vasos grandes y medianos que forman el polígono de Willis y sus ramas. Se caracteriza por una disminución segmentaria del diámetro de la arteria comprometida, de longitud y grado variables.

La característica esencial, que persiste a lo largo de toda la evolución del vasoespasmo, es un componente funcional de contracción muscular, que a lo largo de los días va agregando un cambio histopatológico bien establecido a nivel de las arterias afectadas. Este cambio histológico se caracteriza por un engrosamiento de las 3 capas del vaso con las características de una inflamación periadventicial y de hiperplasia miointimal. Se discute la importancia relativa de los fenómenos funcionales y los cambios histopatológicos en la determinación de los déficits isquémicos diferidos (DID).

Hay muchas teorías acerca de los factores etiopatogénicos del vasoespasmo, y aunque en más de 20 sustancias incluidas en la sangre se ha identificado efecto espasmogénico, la causa última permanece oscura. De todas maneras se sabe con claridad que el coágulo, bastante complejo en su composición, es capaz de causar vasoespasmo, siendo la oxihemoglobina (HbO₂) el compuesto mucho más implicado en su génesis. Un periodo de contacto de la sangre con los vasos, de 48-96 h, es suficiente para que el proceso se ponga en marcha. A su vez, el mecanismo espasmogénico de la HbO₂ es complejo. Por un lado, presenta una acción vasoconstrictora directa a la que se agregan varios mecanismos indirectos que actúan a mayor plazo. En definitiva, estos cambios resultan en obstrucciones severas de la luz vascular, que pueden llevar a la aparición de síntomas y signos clínicos conocidos como déficits

isquémicos diferidos. El vasoespasmio puede ser localizado, segmentario o difuso. Aparece a partir del cuarto día de evolución, llega al máximo a la semana, persiste por alrededor de 2 semanas y se resuelve en la tercera.

Debido a la repercusión del vasoespasmio sobre la hemodinamia cerebral, la disminución del calibre que supone el vasoespasmio, se estimula el mecanismo autorregulatorio del lecho microvascular regional (irrigado por la arteria afectada). Si dicho mecanismo funciona bien puede contrarrestar la hipotensión local mediante una vasodilatación compensadora. Una vez que se supera la capacidad del lecho microvascular de vasodilatarse, el vasoespasmio en aumento genera una mayor disminución de la presión regional, que lleva entonces a una progresiva disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC). El grado de vasoespasmio en el cual comienza a disminuir ese flujo ha sido denominado por Aaslid como "vasoespasmio crítico"; por lo tanto, desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden diferenciar esquemáticamente 3 etapas:

- Vasoespasmio sin disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr).
- Vasoespasmio con disminución del flujo sanguíneo cerebral regional, pero sin manifestación clínica (hipoperfusión compensada).
- Etapa de vasoespasmio clínico (déficits isquémicos diferidos). Se identifican 2 fases: la inicial (con signos y síntomas más o menos ostensibles, que corresponden a lesión celular por isquemia, que puede revertir) y una tardía (donde hay lesión irreversible con las características de un infarto).

La regla de oro para el diagnóstico del vasoespasmio es la angiografía digital o angioTAC de última generación, que visualiza de manera directa el segmento estenosado, topografiándolo y evidencia su grado y extensión. El Doppler transcraneal constituye el método diagnóstico más utilizado en el monitoreo y el seguimiento del vasoespasmio, dada su simplicidad, ausencia de invasividad y la posibilidad de ser realizado al lado de la cama del paciente. Cuenta con una excelente especificidad diagnóstica y una aceptable sensibilidad. Permite realizar el diagnóstico previo a la aparición del déficit clínico. Este estudio debe realizarse a diario como parte del seguimiento de la evolución del proceso. El patrón típico del vasoespasmio diagnosticado a través del Doppler transcraneal consiste en el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC). Como ese aumento puede corresponder tanto al vasoespasmio como a la hiperemia, es fundamental discriminar estas dos alteraciones estudiando la relación entre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en el vaso afectado y la velocidad en el vaso extracraneano que lo suple.

En el caso del vasoespasmio, la velocidad aumenta en el segmento vascular insonado, pero no en el vaso extracraneano que lo suple, de tal manera que la relación entre ambas velocidades aumenta. Entonces, la velocidad de flujo en la arteria cerebral media (VACM), la más estudiada, debe complementarse relacionándola con la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria carótida interna extracraneana homolateral, en su entrada al cráneo (VACI). Esta relación VACM/VACI se conoce con el nombre de índice de Lindegaard o índice hemisférico. El índice >3 indica vasoespasmio, mientras que su valor <2 indica hiperemia. Un parámetro similar se ha descrito para los vasos del sector posterior del polígono, entre la velocidad en la arteria basilar y en la vertebral extracraneana, conocido como índice BA/EVA, cuyos valores son similares a los descritos por Lindegaard.

Para la arteria silviana, una velocidad de flujo sanguíneo cerebral >200 cm/s constituye un índice de vasoespasmio severo, y una velocidad que no se eleva por encima de 120 cm/s representa un índice de vasoespasmio leve o de ausencia de este. Otro estudio relacionó los valores de velocidad asociados al vasoespasmio angiográfico o clínico y encontró que una velocidad de 100 cm/s era el umbral para el vasoespasmio angiográfico, con una sensibilidad y especificidad de 1,00 y 0,75 respectivamente; mientras que una velocidad de 160 cm/s era diagnóstica de vasoespasmio clínico, con sensibilidad y especificidad del 100 %.

El vasoespasmo, a diferencia de lo que ocurre con el accidente cerebrovascular isquémico, constituye el paradigma clínico de isquemia cerebral diferida, con una ventana libre de 3-5 días. Durante este periodo el proceso patológico se va gestando en los vasos afectados y genera, si el mecanismo autorregulatorio regional se ve superado, una caída del flujo sanguíneo cerebral que puede llegar a ser crítica, con las consecuencias correspondientes.

Esta latencia temporal en la instauración del fenómeno hace ideal su manejo de forma profiláctica-neuroprotectora en 2 sentidos:

- Enfocado a revertir y frenar el proceso fisiopatológico a nivel vascular.
- Dirigido a realizar la neuroprotección sobre la lesión isquémica que amenaza a los elementos celulares nobles.

Debe diferenciarse la atención profiláctica del vasoespasmo de su tratamiento propiamente dicho una vez que está instalado. Es un área de investigación creciente y por consiguiente se irá renovando en el futuro cercano.

Por el momento, se pueden dividir las medidas terapéuticas en 3 grupos:

- Las dirigidas de manera exclusivamente a la profilaxis del vasoespasmo.
- Las que pueden tener una doble acción profiláctica-terapéutica sobre este fenómeno y sus consecuencias.
- Las exclusivas para tratar el vasoespasmo una vez instalado.

Dentro del primer grupo están las terapéuticas dirigidas a la remoción de la sangre extravasada en los 2-4 primeros días de evolución. Aunque la irrigación de las cisternas preoperatorias puede tener algún efecto, la medida terapéutica más usada es el drenaje lumbar o cisternal posaseguramiento del aneurisma con o sin trombolíticos. En el grupo 2 se encuentran los calcioantagonistas, el magnesio (Mg) y la terapéutica hemodinámica. En el grupo 3 se encuentra la terapia endovascular, basada en la angioplastia con balón y con la infusión de vasodilatadores *in situ*.

Ninguna de las terapéuticas actuales previene ni trata con gran efectividad el vasoespasmo ya instalado. El enfoque más aceptado ahora es la combinación de terapéuticas para prevenir y revertir el fenómeno.

Una vez asegurado el aneurisma, la remoción precoz de la sangre extravasada ha mostrado ser un método efectivo para prevenir el alto riesgo de vasoespasmo en los pacientes con hemorragia subaracnoidea (Fisher 3). La evacuación quirúrgica precoz de hematomas y hemocisternas tiene también este objetivo, pero en los casos de hemorragia holocisternal, y en especial el postratamiento endovascular, resulta conveniente extraer la mayor cantidad de sangre extravasada dentro de los primeros días luego de la hemorragia. Se ha demostrado que el drenaje lumbar es más efectivo que el ventricular para remover la sangre subaracnoidea.

En el Departamento de Emergencia y Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital de Clínicas de la Universidad de la República, en Montevideo, Uruguay se utiliza el drenaje lumbar continuo con la bomba de infusión, se drenan 8 mL/h, es decir, unos 200 mL/día durante 48-96 h tras la hemorragia. Últimamente han aparecido trabajos clínicos que utilizan el drenaje lumbar inclusive en el preoperatorio, con bajo riesgo de resangrado y de herniación.

Aunque los calcioantagonistas se utilizan para profilaxis y tratamiento del vasoespasmo, su acción profiláctica ha sido la más demostrada, en tanto los agentes nimodipina y nicardipina resultan los usados con mayor asiduidad. La nimodipina no afecta el calibre de las arterias evaluado por angiografía. Esto concuerda con el hecho de que tampoco afecta el flujo sanguíneo cerebral en el vasoespasmo, lo que sugiere que el efecto protector de ese agente puede deberse a la limitación de la entrada de calcio en las neuronas marginalmente isquémicas por bloqueo de los receptores L (voltaje-dependientes), más que a la dilatación de las arterias de capacitancia.

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (Rinkel *et al*, 2005) analizó 11 ensayos clínicos con 2804 pacientes aleatorizados en grupos control y tratamiento. Se compararon calcioantagonistas con controles, dentro de los 10 días de la hemorragia subaracnoidea. Se planteó que los calcioantagonistas reducen la proporción de personas con mala evolución y déficits isquémicos diferidos luego de la hemorragia.

Se obtuvieron además otras conclusiones:

- Los resultados positivos del metaanálisis dependen en gran parte de un único ensayo clínico de gran tamaño realizado con nimodipina oral.
- La reducción absoluta de riesgo fue modesto (alrededor del 5 %); o sea que es necesario tratar a 20 pacientes para prevenir una mala evolución.
- La nimodipina intravenosa no es recomendada debido a que no se comprobaron los mismos efectos positivos de la medicación oral por su propensión a generar hipotensión arterial.

A pesar de que la evidencia no fue concluyente, al hacer un balance entre los beneficios potenciales de la nimodipina y los riesgos asociados a su uso, los revisores recomiendan el empleo oral (60 mg c/4 h), dosis que hoy se utiliza en la práctica. Una revisión sistemática reciente sobre el uso de la nicardipina intratecal mostró que la administración por esa vía de 4 mg c/12 h parece ser eficaz y segura en los enfermos con hemorragia subaracnoidea y vasoespasmio sintomático (Hafeez *et al*, *Neurocritical Care*, 2019).

La terapéutica hiperdinámica, clásicamente denominada triple H, combina el tratamiento de la hipervolemia, la hipertensión y la hemodilución. El término fue acuñado por Origitano en 1990. Esta terapéutica se emplea en la prevención y el tratamiento del vasoespasmio. A lo largo del tiempo se ha acumulado evidencia contra la eficacia de la triple H; ahora se conoce que puede generar edema pulmonar, isquemia miocárdica, hiponatremia, lavado medular renal, edema cerebral y hemorragia intracraneana.

El vasoespasmio disminuye más la presión de perfusión regional (PPER). Vale resaltar que la presión de perfusión (PPE) que se calcula sobre la base de la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC) ($PPE = PAM - PIC$) no es la que recibe el cerebro irrigado por el vaso espástico. En ese sitio, la PPER es mucho menor porque la PAM regional también resulta baja. Por todo esto, en los casos de vasoespasmio clínico (depresión de conciencia y aparición de signos neurológicos focales), puede utilizarse la hipertensión inducida siempre que el aneurisma esté asegurado y el estado cardiovascular del paciente lo permita. De esta manera, debe lograrse una cabeza de presión proximal al vaso con un vasoespasmio, que mantenga el fluido sanguíneo cerebral a través de la obstrucción y más allá. Hay que intentar mantener una presión sistólica mínima de 160 mmHg y resulta preferible llegar a 200 mmHg de acuerdo a la tolerancia cardíaca de cada paciente. Con este propósito pueden ser utilizados los fármacos: dopamina, norepinefrina o fenilefrina. Debe considerarse que la dopamina puede tener efecto poliúrico asociado (algo dudoso en la actualidad) que agravará la pérdida de volumen en caso de aparecer un síndrome perdedor de sodio. La noradrenalina y la fenilefrina tienen menor efecto inotrópico y mayor efecto alfa vasoconstrictor periférico; elevan la presión sobre todo a través del aumento de las resistencias periféricas, siempre que el miocardio tolere esto último, porque puede causar una falla cardíaca aguda.

En caso de que la terapia vasopresora-hipertensiva no resulte en la mejoría clínica u ocurra una descompensación cardíaca, puede ensayarse la dobutamina con la finalidad de obtener un mejor gasto cardíaco (índice >5 L/min/m²). igualmente, al bajar las presiones de llenado, la dobutamina permite una reposición adicional que puede ser implementada. Por esta razón, en la actualidad tiende a hablarse más de tratamiento hiperdinámico (*hemodynamic augmentation*, en inglés), que de triple H, ya que en algunos pacientes, en lugar de tratar la

hipertensión, aumenta el gasto cardiaco. Aunque en el estudio de Raabe y colaboradores, la hipertensión moderada rindió el mejor aumento en la oxigenación cerebral (90 %) y se asoció con el menor porcentaje de complicaciones (8 %), la evidencia actual sugiere que tanto un gasto incrementado como una hipertensión inducida puede –cada uno de ellos de manera independiente– ser beneficioso en situación de producirse un vasoespasmo sintomático, aunque la relativa significación de cada uno debe ser dilucidada.

Al hacerse evidente que los pacientes con vasoespasmo presentaban con frecuencia poliuria, hipovolemia y alteraciones hidroelectrolíticas previas a la aparición del déficit clínico (lo que agrava la repercusión hemodinámica del vasoespasmo) el tratamiento con triple H comenzó a usarse en la etapa preclínica para prevenir los perjuicios de la hipovolemia. Respecto a su uso profiláctico las series reportadas son pequeñas. Una revisión sistemática de los estudios existentes en las profilaxis de los déficits isquémicos diferidos tras una hemorragia subaracnoidea incluyó 4 investigaciones prospectivas y controladas, entre 139 que mencionaban el uso de la triple H. Lo anterior demostró que no hay evidencia para realizar recomendaciones sobre el uso de la estrategia triple H.

Respecto a su uso terapéutico (cuando el vasoespasmo es angiográfico o sintomático), se supone que el mecanismo regional de autorregulación cerebral puede ser insuficiente para mantener el flujo sanguíneo cerebral regional, por lo que este se vuelve dependiente de la presión arterial. Vale decir que la terapéutica hemodinámica busca contrarrestar la hipoperfusión regional generada por el vasoespasmo. En 1976 se publicó el primer reporte de buenos resultados de la hipertensión sistémica en el tratamiento de déficits isquémicos diferidos. Luego otros estudios abiertos mostraron datos similares, en apariencia exitosos. Sin embargo, no existen investigaciones prospectivas aleatorizadas, controladas para este uso (recomendación grado C). La práctica más generalizada consiste en evitar la restricción de fluidos e instaurar la reposición de volumen con la inducción de hipertensión moderada e hipervolemia. Aunque no existen conclusiones que permitan apoyar su uso a nivel de estándares (grado A) o guías (grado B), el pilar fundamental en la profilaxis y el tratamiento de los déficits isquémicos diferidos continúa siendo evitar y tratar la hipotensión e hipovolemia.

La hemodilución, al disminuir la viscosidad sanguínea, permite una mejor perfusión a través de los vasos espásticos. Un hematocrito del 30 % y una hemoglobina de 10 g/L se consideran valores óptimos al balancear bien el flujo sanguíneo cerebral y la disponibilidad de O₂. Dado que los pacientes críticos presentan frecuentemente descenso del hematocrito y de la hemoglobina a los pocos días de su ingreso en cuidados intensivos –coincidiendo con el comienzo del vasoespasmo– sumado al aporte de sueros para intentar generar hipervolemia, se obtiene lo que se llama hemodilución pasiva, sin necesidad de maniobras específicas para alcanzarla.

Existen riesgos de la triple H (intra y extracraneanos) bien establecidos durante la terapéutica hiperdinámica. Entre los intracraneanos destacan: el edema cerebral o su agravación (incluso llegando a encefalopatía hipertensiva) con aumento de la presión intracraneal, el riesgo de reperfusión con infarto hemorrágico (por lo que es importante discontinuar la terapéutica hiperdinámica apenas el síntoma se resuelve) y el resangrado en caso de que el aneurisma no esté tratado. Entre los riesgos extracraneanos se encuentran: la falla cardiaca, el edema pulmonar y la hiponatremia.

El empleo del magnesio (Mg) figura como otra posibilidad para la prevención y el tratamiento del vasoespasmo. El magnesio ha mostrado su efecto neuroprotector a nivel experimental en muchos modelos de lesión neurológica. Existe una gran experiencia clínica con su uso en la eclampsia y preeclampsia, así como en la esfera cardiovascular. Desde hace varios

años hay interés en investigar su uso en la atención del trauma grave de cráneo, en el *stroke* isquémico y en la hemorragia subaracnoidea.

Los mecanismos a través de los cuales actúa el magnesio son múltiples:

- Aumento del flujo sanguíneo cerebral a áreas isquémicas.
- Antagonismo no específico de todos los subtipos de canales de calcio voltaje-dependientes.
- Bloqueo no competitivo de los receptores NMDA de glutamato.
- Inhibición de la liberación de glutamato.
- Facilitación de la recuperación del metabolismo energético celular luego de la isquemia.
- Efecto antioxidante.

Todas estas acciones concentradas en un solo ion, han hecho pensar en un rol fisiológico clave de endoneuroprotección desarrollado por el magnesio (Mg) intersticial y celular. Por su parte, la toxicidad del magnesio depende de los niveles de concentración sérica. Si esta última se eleva de manera progresiva hasta superar de 3-4 mmol/L pueden verse efectos colaterales como hipotensión, bloqueo cardiaco, depresión respiratoria y coma. Está probado que el duplicar la concentración sérica de magnesio en humanos previene las convulsiones en la preeclampsia y eclampsia. En la preeclampsia la administración intravenosa del magnesio lleva a un aumento significativo de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo; la ecografía Doppler del cordón umbilical muestra que las velocidades de flujo son compatibles con vasodilatación de las circulaciones materna y materno-fetal.

Luego de la administración intravenosa, las concentraciones de magnesio en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro aumentan significativamente solo si la barrera hematoencefálica (BHE) está comprometida. Cuando esta se halla indemne, la penetración al intersticio cerebral del magnesio es muy pobre y sus efectos positivos no se ven antes de observar efectos colaterales por hipermagnesemia sistémica; aspecto problemático de la administración de magnesio aún sin resolver.

En la actualidad se ha propuesto el uso de una dosis i.v. continua de 64 mmol (16g/día) de SO_4Mg para lograr niveles de magnesio séricos mantenidos en el rango de 1,0-2,0 mmol/L por 14 días, con el propósito de cubrir el periodo de déficit isquémico diferido. Aunque la hipomagnesemia se asocia con el déficit isquémico diferido y con una pobre evolución, se trata de llegar a niveles terapéuticos de magnesio y no solo de suplementarlo. El ensayo clínico IMASH enroló a 327 pacientes que recibieron, de forma aleatorizada, magnesio o placebo dentro de las 48 h del comienzo de la sintomatología y durante 10 o 14 días. No se pudieron demostrar diferencias en la evolución de los pacientes de ambos grupos. Otro ensayo clínico con 107 pacientes mostró la disminución de la isquemia cerebral diferida definida como infarto isquémico, del 29 % en el grupo que recibió magnesio (64 mmol/14 días). Otro estudio aleatorizado, controlado, que incluyó a 283 pacientes con hemorragia subaracnoidea, expuso que el tratamiento con SO_4Mg , en dosis de 16 g/día, disminuye el riesgo del déficit isquémico diferido en el 34 %; y de una evolución desfavorable a los 3 meses en el 23 %. Aunque este estudio es considerado como marginal respecto a la significación estadística del efecto del magnesio, resultó suficiente evidencia para justificar un estudio en fase III (MASH-2). Los resultados de este último no mostraron mejoría en la evolución de los pacientes tratados con SO_4Mg luego de una hemorragia subaracnoidea, por lo que los autores concluyen que no pueden recomendar su administración de rutina. De cualquier manera, varios investigadores con experiencia en el uso del magnesio siguen preconizando su utilidad y han apuntado al uso combinado de niodipina y magnesio, ambos con actividad calcioantagonista, como el punto débil que puede explicar los resultados negativos.

Hoy y hasta que una mejor evidencia emerja, se utiliza la infusión de SO_4Mg en una dosis algo mayor a la de Van den Bergh (20-24 g/d), desde el inicio del tratamiento y por 14 días. Debe tenerse precaución en los pacientes con insuficiencia renal, ya que la excreción del magnesio puede estar disminuida y en esta situación alcanzarse con rapidez niveles tóxicos del ion. Se ha visto además que el efecto neuroprotector en modelos de ratones con isquemia cerebral puede ser contrarrestado con el efecto hiperglicémico del magnesio. Este último determina que disminuya la liberación de insulina, acción más frecuente con el empleo de la infusión de cloruro de magnesio y no con el sulfato de magnesio, forma en que se administra con mayor regularidad. Si se normaliza la glicemia con la infusión de insulina se vuelven a obtener los efectos neuroprotectores del magnesio en la isquemia cerebral.

La angioplastia con balón debe considerarse para el tratamiento de déficits isquémicos diferidos causados por el vasoespasmio cerebral focal proximal. La infusión intraarterial de papaverina (o en su defecto, nimodipina, nicardipina o verapamil) se ha reportado eficaz para el tratamiento del vasoespasmio difuso y distal de pequeño vaso. Como la acción es transitoria, no es infrecuente la necesidad de repetir las infusiones. Aunque son tratamientos muy promisorios que pueden aplicarse de forma simultánea, no cuentan aún con respaldo científico suficiente para recomendarlos como rutina. Si bien algunos centros hospitalarios utilizan ambos recursos cuando la terapéutica hemodinámica no resulta eficaz, otros grupos los implementan junto con la triple H.

El clazosentan, fármaco inhibidor directo del endotelio, no ha demostrado tener un efecto significativo en el tratamiento del vasoespasmio; sin embargo, un metaanálisis reciente sugiere que el uso de altas dosis de ese medicamento tiene un efecto beneficioso en la prevención del estrechamiento del vaso (Song *et al*, *World Neurosurgery*, 2019).

Las estatinas, el NeuroFlo y los antiagregantes sobresalen con buenas perspectivas futuras y pueden considerarse como tratamientos de tercera línea para el vasoespasmio. Las estatinas evidencian un efecto beneficioso agudo tanto en la profilaxis como en la consecuencia del vasoespasmio, así como también un resultado favorable frente a las pruebas de reactividad vascular en el manejo perioperatorio de la hemorragia subaracnoidea. Aunque la evidencia es todavía muy incipiente, hay varios centros en el mundo que han empezado a utilizarlas dado el buen balance riesgo-beneficio que exhiben.

El NeuroFlo consiste en un catéter con 2 balones que, posicionado en la aorta abdominal por vía transfemoral, ejerce una obstrucción parcial de la aorta (70 %) y de ese modo incrementa el flujo sanguíneo cerebral sin producir necesariamente un aumento de la presión arterial. En los ensayos iniciales con este dispositivo, se mostró efectivo y seguro. SENTIS (*The Safety and Efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke*) es el mayor estudio donde se compara la técnica del NeuroFlo con el tratamiento médico estándar en pacientes con ictus isquémico agudo, demostró que el uso del primero es seguro en los referidos enfermos. Aunque el estudio sugiere el efecto positivo del NeuroFlo en la prevención de los déficits isquémicos diferidos, se necesita más investigación para recomendar esta técnica de rutina en los pacientes operados. En cambio, y aunque la evidencia también es pobre, durante el tratamiento endovascular constituye una rutina mantener la anticoagulación por 24 h y seguir con antiagregantes (en general aspirina y clopidogrel) en el transcurso de 1 mes.

- Hidrocefalia. Es una complicación frecuente luego de la hemorragia subaracnoidea. Podemos distinguir dos tipos: la hidrocefalia aguda y la subaguda-crónica. La primera ocurre en las primeras 72 h luego de la hemorragia y se presenta entre el 20-30 % de los que sobreviven luego del sangrado inicial. Por lo general, la hidrocefalia se deriva de la presencia de sangre intraventricular. Se trata, por lo tanto, de una hidrocefalia obstructiva no comunicante. La subaguda-crónica aparece en el 60 % de los pacientes a los 30 días de su evolución. Otras series registran porcentajes menores, del 14-23 %. Esta variación se debe tal vez a que

el diagnóstico se hace mediante la radiología con criterios diferentes y muchos pacientes pueden no ser sintomáticos. La hidrocefalia subaguda-crónica se relaciona con la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y no parece influir si el tratamiento del aneurisma se hace por vía quirúrgica o endovascular, casi siempre es holovenricular y comunicante.

El tratamiento de la hidrocefalia aguda es controvertido. Lo fundamental es mantener una buena hemodinamia y asegurar la presión de perfusión cerebral. Se recomienda colocar un drenaje ventricular externo siguiendo las pautas señaladas. Con solo esta medida se ha mostrado una mejoría del estado neurológico hasta en el 80 % de los pacientes. Sin embargo, esto no se ha correlacionado con una mejoría en los resultados, ya que aumenta el riesgo de infección.

El tratamiento de la hidrocefalia crónica también es controvertido. Si no hay sangre intraventricular se recomienda colocar una derivación ventrículo peritoneal para mejorar el estado neurológico de los pacientes. Aún se discute si la fenestración de la lámina terminal y la apertura de la membrana de Liliquist durante la cirugía resultan efectivas en la menor incidencia de la complicación.

- Convulsiones. Pueden dividirse en iniciales (que ocurren en el momento o de inmediato tras producirse la hemorragia subaracnoidea), tempranas (suceden en el transcurso de 2 semanas) y tardías. Genera controversia si la profilaxis de las convulsiones se debe hacer de rutina. Sin embargo, los efectos de una convulsión pueden ser devastadores en pacientes que sufren la hemorragia. En caso de una hipertensión arterial puede precipitarse el resangrado del aneurisma. Si por el contrario, disminuye la presión arterial, se genera hipoxia o hipertermia, puede agravarse el daño cerebral secundario.

Si comienza la profilaxis de las convulsiones poshemorragia de inmediato, el tratamiento se puede mantener durante 1 semana en el paciente que no ha presentado convulsiones. En los de alto riesgo, como los que presentan convulsiones en la primera semana de evolución, o los que tienen hematomas intraparenquimatosos, infartos o aneurismas de la arteria cerebral media, la difenilhidantoína (DFH) se mantiene por un periodo más prolongado. De acuerdo con un trabajo clínico reciente, los pacientes que han recibido DFH en forma profiláctica presentan una peor evolución funcional y cognitiva, en dependencia de la dosis. Lo anterior sugiere que su uso debe ser minimizado y señala la necesidad de realizar un estudio prospectivo sobre su empleo prolongado en el grupo de alto riesgo de convulsiones. Otros autores, basados en estas razones, sumadas al efecto inductor de la DFH sobre el sistema P450, utilizan el ácido valproico o el levetiracetam como anticonvulsivante de rutina en estas circunstancias.

Hipervolemia. Este trastorno hidroelectrolítico ha sido casi desestimado en los últimos años porque su aparición no es habitual, ya que con frecuencia el aporte excesivo de fluidos es eliminado a través de un aumento de la diuresis. Por otra parte, en los pacientes con hipervolemia resulta frecuente la coexistencia de un síndrome de pérdida de sal cerebral. Por estas dos razones se agrega fludrocortisona de forma precoz a las dosis vistas antes. Actualmente la hipervolemia no está recomendada como estrategia para la prevención del vasoespasmo y más bien lo que se debe intentar es mantener eurolémico al paciente.

La cantidad de líquido a infundir debe ser individualizada según las características de cada paciente (edad, peso, comorbilidades). Se busca, al mismo tiempo, una presión venosa central entre 8-12 mmHg. El suero salino isotónico (0,9 %) constituye el cristaloides de elección. En caso de una hiponatremia con síndrome perdedor de sal, se utiliza suero salino al 3 %. Cuando sea indicado, se suma el aporte de glóbulos rojos. Es interesante notar que en un estudio realizado el aporte de albúmina fue la única variable que influyó en una menor tendencia al vasoespasmo y en mejores resultados a los 3 meses.

Por su parte, el aporte de cloruro de sodio para la generación de hipervolemia hace que los pacientes presenten infiltración del celular subcutáneo con edemas importantes, ya que el suero salino se distribuye por todo el espacio extracelular. Hay que recordar que los edemas no son reflejo del estado de volemia y pueden coexistir con hipovolemia.

Hipertensión. Concomitante con la estrategia de hiperreposición, tanto la presión arterial como el gasto cardiaco pueden ser monitorizados y manipulados farmacológicamente. La hipertensión inducida constituye un tema controversial. Las cifras a las que debe llegarse son diferentes y dependen del estado neurológico y cardiovascular de cada enfermo. En un gran porcentaje se trata de hipertensos previos, cuya curva de autorregulación se encuentra desplazada a la derecha, y por lo tanto toleran presiones más altas que en condiciones normales. Puede generar una isquemia el hecho de llevarlos a una normotensión, al encontrarse por debajo del umbral inferior de autorregulación.

Bibliografía

- Aaslid, R. (2002). Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*, 16, p. 3.
- (1992). Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir. Suppl* 72, p. 47.
- Amin-Hanjani, S., Ogilvy, C. S. y Barker, F. G. (2004). Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*, 54, p. 326.
- Awad, I. A., Carter, L. P., Spetzler, R. F. *et al.* (1987). Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke*, 18, p. 365.
- Battison, C., Andrews, P. J., Graham, C. *et al.* (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20 % mannitol solution and a 7,5 % saline / 6 % dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*, 33, p. 196.
- Berman, M. F., Solomon, R. A., Mayer, S. A. *et al.* (2003). Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*, 34, p. 2200.
- Bernard, S., Buist, M., Monteiro, O. *et al.* (2003). Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*, 56, p. 9.
- Biestro, A. (2005). *Refractory Intracranial Hypertension: definition and management*. 9th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Buenos Aires, August 27-31. Ed. by SATI, p. 81.
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K. *et al.* (2001). Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 32, p. 2012.
- Claassen, J., Vu, A., Kreiter, K. T. *et al.* (2004). Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 32, p. 832.
- Cunha, B. A. y Tu, R. P. (1988). Fever in the neurosurgical patient. *Heart Lung*, 17, p. 608.
- Dorhout Mees, S. M., Rinkel, G. J., Hop, J. W. *et al.* (2003). Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 34, p. 2285.
- Drake, C. G., Hunt, W. E., Sano, K. *et al.* (1988). Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*, 68, p. 985.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P. y Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6, p. 1.
- Fontes, R. B., Aguiar, P. H., Zanetti, M. V. *et al.* (2003). Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 15, p. 144.
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Claassen, J. *et al.* (2006). Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke*, 37, p. 199.
- Grille, P., Biestro, A., Farina, G. *et al.* (2005). Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head injured patients. *Neurocirugia (Astur)*, 16, p. 411.
- Hafeez *et al.* (2019). Systematic Review of Intrathecal Nicardipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 31 (2), pp. 399-405. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12028-018-0659-9>
- Hasan, D., Lindsay, K. W., Wijedicks, E. F. *et al.* (1989). Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20, p. 1156.

- Heuer, G. G., Smith, M. J. y Elliot, J. P. (2004). Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 101, p. 408.
- Hillman, J., Fridriksson, S., Nilsson, O. *et al.* (2002). Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*, 97, p. 771.
- Houle, P. J., Vender, J. R., Fountas, K. *et al.* (2000). Pump-regulated lumbar subarachnoid drainage. *Neurosurgery*, 46, p. 929.
- Hunt, W. E. y Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28, pp. 14-20.
- Hunt, W. E., Meagher, J. N. y Hess, R. M. (1966). Intracranial aneurysm. A nine-year study. *Ohio State Med J.*, 62, pp. 1168-71.
- Klimo, P. Jr., Kestle, J. R., MacDonald, J. D. *et al.* (2004). Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 100, p. 215.
- Kosnik, E. J. y Hunt, W. E. (1976). Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg*, 45, p. 148.
- Lagerkranser, M., Pehrsson, K. y Sylven, C. (1982). Neurogenic pulmonary edema. A review of the pathophysiology with clinical and therapeutic implications. *Acta Med Scand*, 212, p. 267.
- Lee, K. H., Lukovits, T. y Friedman, J. A. (2006). "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 4, p. 68.
- Leipzig, T. J., Redelman, K. y Horner, T. G. (1997). Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery: a possible role for antifibrinolytic therapy. *J Neurosurg*, 86, p. 220.
- Lennihan, L., Mayer, S. A. y Fink, M. E. *et al.* (2000). Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, 31, p. 383.
- Lindgaard, K. F. (1999). The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage-a review. *Acta Neurochir*, 72, p. 59.
- Liu, L., Ding, J., Leng, X. *et al.* (2018). Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke and Vascular Neurology*, 3, e000135. Recuperado de: <https://svn.bmj.com/content/svnbmj/3/3/117.full.pdf>
- Lylyk, P., Vila, J. F., Miranda, C. *et al.* (2005). Partial aortic obstruction improves cerebral perfusion and clinical symptoms in patients with symptomatic vasospasm. *Neurol Res*, 27 (1), p. S129.
- Lynch, J. R., Wang, H., McGirt, M. J. *et al.* (2005). Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*, 36, p. 2024.
- Mascia, L., Fedorko, L., Brugge, K. *et al.* (2003). The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*, 29, p. 1088.
- McKee, J. A., Brewer, R. P., Macy, G. E. *et al.* (2005). Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. *Crit Care Med*, 33, p. 661.
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M. *et al.* (2005). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366, p. 809.
- Mori, T., Katayama, Y., Kawamata, T. *et al.* (1999). Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 91, p. 947.
- Moro, N., Katayama, Y. y Kojima, J. (2003). Prophylactic Management of Excessive Natriuresis With Hydrocortisone for Efficient Hypervolemic Therapy After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 34, p. 2807.
- Muir, K. W., Lees, K. R., Ford, I. *et al.* (2004). Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 363, p. 439.
- Murillo-Bonilla, L. M. *et al.* (2018). Tratamiento del vasoespasmio cerebral en el paciente con hemorragia subaracnoidea aneurismática. *Revista de Medicina Clínica*, 2 (1). Recuperado de: <https://www.medicina-clinica.org/index.php/rmc/article/view/42/40>
- Naidech, A., Kreiter, K., Junajua, N. *et al.* (2005). Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 36, p. 583.
- Naidech, A. M., Janjua, N., Kreiter, K.T. *et al.* (2005). Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol*, 62, p. 410.

- Naidech, A. M., Kreiter, K.T. y Janjua, N. (2005). Cardiac troponin in cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*, 112, p. 2851.
- Ochiai, H. y Yamakawa, Y. (2001). Continuous lumbar drainage for the preoperative management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir*. Tokyo, 41, p. 576.
- Ochiai, H., Yamakawa, Y. y Kubota, E. (2001). Deformation of the Ventrolateral Medulla Oblongata by Subarachnoid Hemorrhage from Ruptured Vertebral Artery Aneurysms Causes Neurogenic Pulmonary Edema. *Neurol Med Chir*, Tokyo, 41, p. 529.
- Origitano, T. C., Wascher, T. M., Reichman, O. H. et al. (1990). Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 27, p. 729.
- Pickard, J. D., Kirkpatrick, P. J., Melsen, T. et al. (2000). Potential role of Novo Seven in the prevention of re-bleeding following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 11, p. S117.
- Pickard, J. D., Murray, G. D., Illingworth, R. et al. (1989). Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *British Medical Journal*, 298, p. 636.
- Raabe, A., Beck, J., Berkefeld, J. et al. (2005). Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Zentralbl Neurochir*, 66, p. 79.
- Raabe, A., Beck, J., Keller, M., Vatter, H. et al. (2005). Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 103, p. 974.
- Rinkel, G. J., Feigin, V. L., Algra, A. et al. (2005). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 25, CD000277.
- Roos, Y. B., Rinkel, G. J., Vermeulen, M. et al. (2003). Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD001245.
- Roos, Y. B. (2000). Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. STAR Study Group. *Neurology*, 54, pp. 77-82.
- Rosen, D. S. y Macdonald, R. L. (2004). Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*, 54, p. 566.
- Simon, R. P. (1993). Neurogenic pulmonary edema. *Neurol Clin*, 11, pp. 309-23.
- Smith, E. R., Carter, B. S. y Ogilvy, C. S. (2002). Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large silvian hematomas. *Neurosurgery*, 51, p. 117.
- Song et al. (2019) An Update on the Efficacy and Safety Profile of Clazosentan in Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 123, e235-e244. recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1878875018327025.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
- Soustiel, J. F., Shik, V., Shreiber, R. et al. (2002). Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindegaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke*, 33, pp. 72-7.
- Suarez, J. I., Shannon, L., Zaidat, O. O. et al. (2004). Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 100, p. 585.
- Suzuki, M., Otawara, Y., Doi, M. et al. (2000). Neurological grades of patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improve after short-term pretreatment. *Neurosurgery*, 47, pp. 1098-1104.
- Tipps, L. B., Coplin, W. M., Murry, K. R. et al. (2000). Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 46, p. 596.
- Treggiari, M. M., Walder, B., Suter, P. M. et al. (2003). Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 98, p. 978.
- Tseng, M. Y., Czosnyka, M., Richards, H. et al. (2005). Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 36, p. 1627.
- Van den Bergh, W. M. (2005). On behalf of the MASH Study Group: Magnesium Sulfate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 36, p. 1011.

- Van den Bergh, W. M., Albrecht, K. W., Berkelbach van der Sprenkel, J. W. *et al.* (2003). Magnesium therapy alter aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a dose-finding study for long term treatment. *Acta Neurochir (Wien)*, 145, pp. 95-1990.
- Vespa, P. (2006). The three tenors of subarachnoid hemorrhage: fever, anemia, and hyperglycemia. *Crit Care Med.*, 34, p. 897.
- Vespa, P. M. y Bleck, T. P. (2004). Neurogenic pulmonary edema and other mechanisms of impaired oxygenation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 1, p. 157.
- Vora, Y.Y., Suarez-Almazor, M., Steinke, D.E. (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44, p. 1237.
- Wartenberg, K.E., Schmidt, J.M., Claassen, J. *et al.* (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 34, p. 617.
- Wong, G.K., Poon, W.S. y Naidech, A.M. (2005). Use of phenytoin and other anticonvulsant prophylaxis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 36, p. 2532.
- Zuccarello, M. y Andaluz, N. (2005). Clinical trials dilemmas in vasospasm. In: Cerebral vasospasm: advances in research and treatment. R Loch Macdonald (eds). *Thieme Medical Publishers, Inc*, pp. 227-30.



EVALUACIÓN Y CUIDADOS GENERALES DEL PACIENTE CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

El término enfermedad cerebrovascular se refiere a cualquier condición en la cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por enfermedad de uno o más vasos sanguíneos cerebrales. Según su naturaleza, se puede presentar como isquemia o hemorragia, con una proporción del 85 % y el 15 %, respectivamente. La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal, se presentará como accidente isquémico transitorio (ATI) o como infarto cerebral, dependiendo de que el déficit isquémico provoque o no necrosis tisular. La hemorragia es la presencia de sangre, bien en el parénquima o interior de los ventrículos cerebrales (hemorragia cerebral) o en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

La clasificación de las enfermedades cerebrovasculares contiene 4 grandes grupos con diferentes subgrupos:

- Enfermedad cerebrovascular asintomática.
- Enfermedad cerebrovascular focal:
 - Ataque transitorio de isquemia (ATI).
 - Ictus (accidente cerebrovascular). Puede ser un infarto cerebral, una hemorragia intraparenquimatosa o una hemorragia subaracnoidea.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Demencia vascular.

La atención a la enfermedad cerebrovascular es multifacética, incluye la prevención, el tratamiento agudo y la rehabilitación. Este capítulo se centra en el cuidado de pacientes durante la fase aguda del ictus y en aspectos específicos del ictus isquémico. Las enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas son tratadas de manera específica en otros capítulos.

Enfermedad cerebrovascular. Datos epidemiológicos

Según las estadísticas de Cuba, las enfermedades cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte. En los últimos años, la mortalidad ajustada por edad ha tenido una tendencia decreciente, sobre todo en las mujeres, pero debido al progresivo envejecimiento poblacional, a tasa bruta de mortalidad ha estado aumentando de manera sostenida (Fig 87.1). En el 2018 fallecieron 9891 casos en el país, para una tasa bruta de 87,9/100 000 habitantes y una tasa ajustada de 39,4/100 000 habitantes.

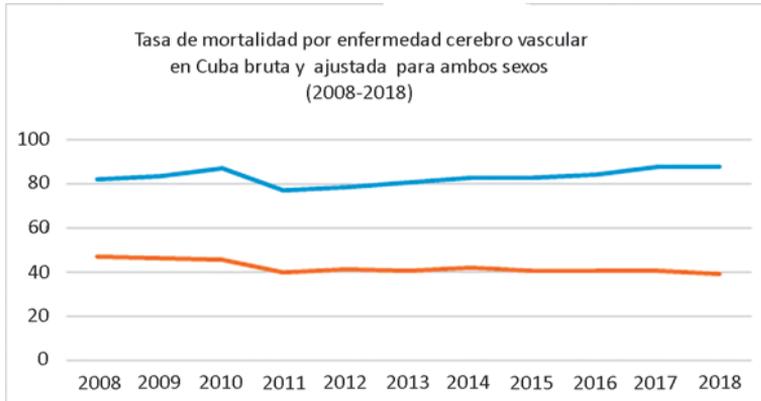


Fig 87.1. Tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en Cuba, bruta y ajustada, para ambos sexos.

Aunque el grupo de edad más afectado es el de 65 años y más, las enfermedades cerebrovasculares constituyen una causa importante de mortalidad prematura en el país. En 2018 se observó una sobremortalidad en las tasas ajustadas (43-51,9/100 000 habitantes) de las provincias de Santiago de Cuba (51,9), Guantánamo (46,0), Mayabeque (44,8), y se reportó una tasa de mortalidad ajustada por enfermedad cerebrovascular intermedia (36-42/100 000 habitantes) en las provincias de La Habana (42), Granma (41,6), Artemisa (41,2), Pinar del Río (40,4), Camagüey (38,8), Matanzas (38,3), Isla de la Juventud (37,6), Ciego de Ávila (36,8) y Santi Spiritus (36,2). Las tasas de mortalidad ajustadas más bajas (29,2-35) se reportaron en las provincias de Las Tunas (29,2), Cienfuegos (31,4), Holguín (32,6) y Villa Clara (32,8). La media nacional de mortalidad ajustada para todo el país en el año 2018 resultó ser de 39,4/100 000 habitantes (Fig. 87.2).



Fig. 87.2. Tasa de mortalidad por ictus en Cuba ajustada en las diferentes provincias del país (año 2018).

Asistencia en el ictus agudo

El concepto de cadena asistencial del ictus abarca el proceso de atención urgente, desde la aparición de los síntomas, pasa por los servicios de urgencia extrahospitalarios, la atención en el hospital y la continuidad del tratamiento después de terminada la fase aguda de la enfermedad.

Para lograr eficacia y eficiencia se precisa un alto grado de organización y coordinación entre los diferentes pasos asistenciales, si uno de los eslabones de esta cadena funciona mal, por lo general repercutirá sobre el resto del proceso y en la situación final del enfermo.

Los cuidados a los pacientes con ictus agudo requieren recursos tecnológicos solo disponibles en los hospitales. Las características mínimas para acreditar un centro de ictus han sido definidas por la Brain Attack Coalition. Constituyen elementos básicos la existencia de la unidad de ictus, un neurólogo, un neurocirujano y el equipo de tomografía computarizada las 24 h y los siete días de la semana. Para una asistencia óptima resulta esencial que todos los pacientes sean trasladados de inmediato al hospital mejor equipado, aunque no sea el más próximo. Cada región debe tener definido su centro de referencia para el ictus, que también requiere ser conocido por todos los servicios del área de salud, así como por la población.

La correcta asistencia del accidente cerebrovascular empieza por reconocer que se trata de una urgencia médica, al igual que el infarto agudo de miocardio. A pesar de la elevada mortalidad y morbilidad del ictus, muchas veces los pacientes y los familiares no reconocen sus síntomas o no se dan cuenta de que necesita tratamiento urgente. Existen varios factores responsables del retraso en el traslado al hospital, como el escaso conocimiento de la enfermedad por parte de la víctima o de la familia, la reticencia a solicitar ayuda médica urgente, el diagnóstico incorrecto y que el personal médico no estime el accidente cerebrovascular como una urgencia. Por desgracia, la demora es más frecuente en aquellos con síntomas moderados o leves, que son, precisamente, los que podrían beneficiarse más de los tratamientos agudos. La población necesita interiorizar la importancia de conocer los síntomas del ictus. El mensaje al público y a los profesionales de la salud es simple: el objetivo reside en trasladar al paciente al hospital apropiado para recibir atención tan rápido como sea posible. Existe un amplio consenso entre los especialistas acerca de que la mejor manera de proporcionar una asistencia rápida consiste en llamar de inmediato al sistema médico de emergencias, pues el primer contacto con los médicos de cabecera puede causar retrasos e impedir la rápida instauración de la terapia adecuada.

El funcionamiento de los sistemas de emergencia varía de un país a otro y, a veces, dentro de un mismo país. En Cuba los pacientes utilizan diversas vías para presentarse al hospital. Algunos se dirigen al cuerpo de guardia por medios propios, otros acuden al médico de familia o a uno conocido, que actúa como doctor de cabecera y decide adonde trasladar al enfermo. Otros casos son transportados por el servicio de emergencia médica (SIUM). En la cadena asistencial del ictus resulta fundamental establecer mecanismos que faciliten una interconexión precisa entre los servicios médicos del área de salud y el hospital, de manera que comience el cuidado del enfermo antes de su llegada al centro hospitalario.

Los cuidados prehospituarios básicos del paciente con ictus agudo consisten en:

- Mantener el ABC (vía aérea permeable, respiración y circulación).
- Realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones y mantener el monitoreo durante el traslado si es posible.
- Canalizar la vía venosa periférica. Evitar punciones arteriales y vías centrales.
- Evitar colocar sonda nasogástrica y vesical.
- No administrar sueros glucosados, excepto en situación de hipoglucemia.
- No administrar aspirina ni otra droga antiagregante o anticoagulante.
- No tratar las cifras de presión arterial elevada, con excepción de la coexistencia de signos de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, encefalopatía hipertensiva o si la presión arterial es superior a 220/120 mmHg.

Evaluación hospitalaria inicial. Una vez estabilizado el enfermo, se realiza una evaluación inicial (Fig. 87.3) en la que el médico debe responder las siguientes interrogantes: ¿se trata realmente de un ictus? De serlo, ¿este es isquémico o hemorrágico? ¿Es el paciente candidato a trombólisis, cirugía u otra intervención específica?

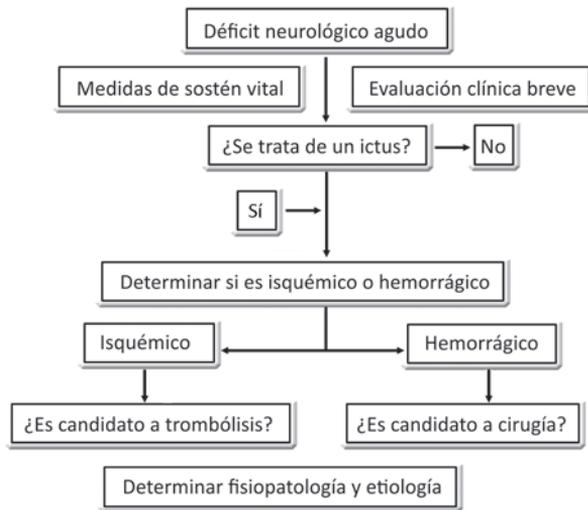


Fig. 87.3. Algoritmo para la evaluación inicial del ictus.

El interrogatorio debe ser rápido. Hay que definir con exactitud la hora de inicio del ictus, también los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes. El momento de inicio de los síntomas constituye un elemento clave para el tratamiento específico. Se define como la hora en que el paciente fue visto por última vez sin los síntomas actuales. Como en general esta enfermedad no produce dolor, cuando ocurre durante el sueño el paciente no es despertado por el evento. Si nota los síntomas al despertar, se acepta que la hora de inicio es el momento en que se acostó a dormir. Cuando tiene síntomas leves que progresan en las horas siguientes, la hora de inicio será la de los primeros síntomas; sin embargo, si un ictus es precedido por un ataque de isquemia transitoria, con regresión total de los síntomas, el tiempo se medirá por el momento en que comenzó el segundo evento.

El examen general debe hacer énfasis en la evaluación cardiovascular, el neurológico debe ser breve y específico. La escala de ictus del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (escala NIH) constituye una manera eficiente de evaluar al paciente y permite una comunicación rápida entre los especialistas, además tiene la ventaja de que la mayoría de sus componentes forman parte de la exploración neurológica habitual. Para efectuar el diagnóstico diferencial es preciso, al menos, realizar las siguientes pruebas: tomografía axial computarizada (TAC), electrocardiograma, radiografía del tórax, determinación de los valores de glucemia, creatinina, electrolitos, recuento hematológico y coagulación. En situaciones específicas también puede ser necesaria una resonancia magnética (RM) por difusión, punción lumbar, electroencefalograma y enzimas cardíacas.

Varios padecimientos se asemejan al ictus, entre el 10-15 % de los pacientes diagnosticados al inicio con accidentes cerebrovasculares, luego se comprueba que tienen otras enfermedades (Fig. 87.4).

Los principales diagnósticos diferenciales del ictus agudo se asocian con tumores cerebrales, hematoma subdural, encefalitis herpética, epilepsia, migraña, estado confusional, síncope, hipoglucemia e hiperglicemia, neuronitis vestibular, parálisis de Bell, parálisis radial y trastornos conversivos.

La diferenciación entre ictus isquémico y hemorrágico resulta trascendental, debido a la gran diferencia en el tratamiento de ambas condiciones. Algunos elementos de la historia y el examen físico pueden sugerir la existencia de una hemorragia: coma al inicio, vómitos, cefalea intensa, hipertensión sistólica por encima de 220 mmHg, glucosa mayor de 9,4 mmol/L en pacientes no diabéticos, empleo de anticoagulantes orales; sin embargo, ellos son insuficientes y deviene obligatorio realizar un estudio de imagen para iniciar el tratamiento específico.

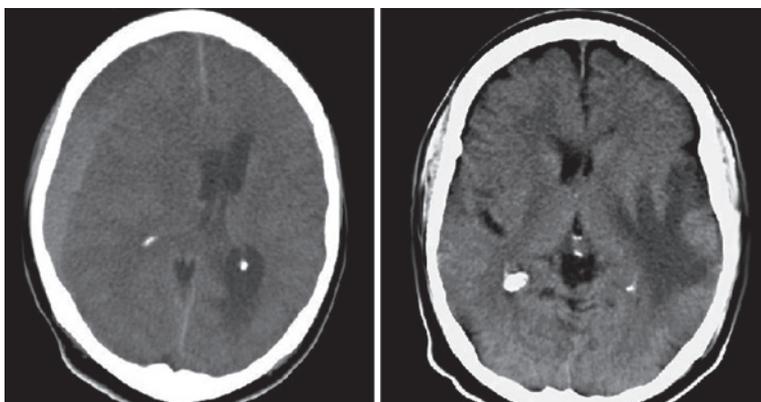


Fig. 87.4. Hematoma subdural (a la izquierda) y metástasis cerebral (a la derecha), dos de los principales diagnósticos diferenciales del ictus.

Existe gran consenso acerca de que el uso de la tomografía axial computarizada no contrastada debe ser la investigación complementaria inicial en la mayoría de los casos, pues permite responder preguntas claves para el diagnóstico y tratamiento.

En la interpretación de las imágenes obtenidas deben considerarse algunos elementos principales:

- Detectar la presencia de sangre (intracerebral, intraventricular o subaracnoidea).
- Identificar signos precoces de un infarto grande:
 - Atenuación de la sustancia gris cortical o de ganglios basales.
 - Aplanamiento de giros.
 - Hiperdensidad de los segmentos arteriales.
- Analizar áreas hipodensas (infartos).
- Evaluar el efecto de masa, edema o signos de herniaciones cerebrales.
- Considerar signos de enfermedad cerebrovascular antigua.
- Excluir otras enfermedades neurológicas.

Los signos de isquemia precoz pueden detectarse en la tomografía durante las primeras horas después del comienzo de un accidente cerebrovascular, pero también se desarrollan más tarde. Signos precoces de infarto extenso en los momentos iniciales indican una isquemia muy grave con alto riesgo de hemorragia secundaria o formación de un gran edema. La tomografía axial computarizada no contrastada distingue claramente un accidente cerebrovascular hemorrágico de uno isquémico. Las hemorragias cerebrales se identifican casi de inmediato y pueden aumentar en las primeras horas; por lo tanto, se hace necesario un segundo estudio.

Además, en la tomografía puede detectarse sangre en la mayoría de los casos de hemorragia subaracnoidea. Esta prueba casi siempre revela hemorragias infratentoriales o infartos cerebelosos extensos, en tanto los pequeños infartos del tronco encefálico pueden pasar desapercibidos. La tomografía también ayuda a identificar otras enfermedades neurológicas que pueden confundirse con el accidente cerebrovascular. La resonancia magnética (RMN) es más exacta, pero aún no está disponible para la evaluación inmediata de los casos en la mayoría de los centros. Las modernas técnicas como la angiografía por resonancia magnética, la resonancia magnética de difusión y de perfusión permiten un diagnóstico más preciso de la isquemia y de la presencia de tejido viable. Otros estudios, en especial la perfusión por tomografía axial computarizada, están siendo utilizados en la actualidad.

Ubicación del paciente en el hospital. Aunque la mayoría de los pacientes con ictus agudo se benefician de la atención en unidades especializadas, no todos deben ser admitidos en ellas. Los criterios básicos para la asistencia en este sitio son el ictus isquémico o hemorrágico con menos de 72 h de evolución, sin incapacidad previa, es decir, con posibilidades de lograr una independencia funcional futura. Le escala de Rankin es un instrumento sencillo para medir la discapacidad, valores superiores a 2 indican dependencia elevada. También se incluyen pacientes con más de 24 h de evolución, pero con un curso fluctuante o inestable y con ataques transitorios de isquemia recurrentes en periodos recientes.

Quienes presentan dependencia previa elevada o más de 72 h de evolución deben admitirse en salas ordinarias, y aquellos con sospecha de hipertensión intracraneal grave y que precisen respiración asistida serán atendidos en la unidad de cuidados intensivos. En determinadas situaciones clínicas, el destino del paciente se decidirá a partir de la colaboración entre los servicios de neurología, neurocirugía y cuidados intensivos.

Alrededor de la mitad de las hemorragias subaracnoideas, $\frac{1}{4}$ de las intracerebrales y el 5 % de los infartos requieren ventilación mecánica. Es importante que en la ubicación inicial el equipo de ictus sea muy previsor, ya que si el enfermo no tiene indicación de ventilación mecánica inmediata, puede requerirla con posterioridad, por lo que es más seguro ubicar este tipo de casos en una unidad de cuidados intensivos desde el inicio.

Las condiciones con alto riesgo de necesitar ventilación mecánica son:

- Infarto maligno de la arteria cerebral media:
 - Defecto neurológico intenso: escala NIH >18.
 - Signos precoces en la tomografía axial computarizada.
 - Hipodensidad >50 % del territorio de la arteria cerebral media en las primeras 6 h.
 - Hipodensidad de todo el territorio de la arteria cerebral media a las 24-48 h.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Hemorragia intracerebral extensa.

Estancia hospitalaria. Después de la atención del paciente en el servicio de urgencias, aquellos con un ictus agudo que cumplan los criterios de admisión deben ser trasladados al servicio hospitalario asignado lo antes posible, donde deben realizarse los siguientes procedimientos en el momento del ingreso:

- Mantener permeable la vía aérea.
- Determinar la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca, la temperatura y la saturación de oxígeno.
- Indicar reposo absoluto, con elevación de la cabecera a 30° .
- Si no se ha realizado antes, colocar una vía venosa periférica con llave de tres pasos. Indicar 1000 mL de solución salina isotónica en 24 h.
- Evaluar el defecto neurológico con la escala NIH.
- Determinar la glucemia capilar.
- Realizar un electrocardiograma.
- Colocar monitores para la presión arterial (de forma no invasiva), efectuar el registro electrocardiográfico, de la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.
- Monitorizar con Doppler transcraneal si está indicado.
- Administrar heparina subcutánea en dosis de profilaxis de trombosis venosa, excepto si existe una contraindicación.

Como regla general, los pacientes permanecen las primeras 72 h en la unidad de ictus, son trasladados luego a las camas de drenaje de la sala. Durante estos días se siguen unas pautas generales de tratamiento, las cuales incluyen el monitoreo continuo y la aplicación de protocolos terapéuticos específicos. Algunos casos, por presentar complicaciones o necesitar cirugía, requieren el traslado a cuidados intensivos o neurocirugía. No obstante, la mayoría, después de los tres primeros días, pasan a la sala de neurología, medicina interna o geriatría, donde se

extienden los protocolos específicos aplicados desde antes, con el objetivo de lograr su recuperación y completar el estudio que permita establecer una estrategia racional de prevención secundaria, de igual forma se evalúa cómo será el seguimiento después del alta.

Continuidad del tratamiento. El cambio de ubicación desde el hospital a la casa o a otro centro de salud puede resultar incómodo para el paciente y sus cuidadores. Una buena planificación del alta no solo alivia esas tensiones sino que también incrementa las posibilidades de rehabilitación, reduce el tiempo de estadía y evita reingresos innecesarios. La información ofrecida al enfermo y a su familia debe incluir, desde las etapas más tempranas, una definición de los objetivos del ingreso, un estimado del momento del alta y las variantes de continuidad del tratamiento. Es importante que estos elementos sean planteados con suficiente anticipación, a fin de que se hagan los ajustes familiares, sociales y de otro tipo que permitan contar con el apoyo adecuado en el momento del egreso.

Cuidados generales. Si bien solo un pequeño grupo de pacientes con ictus se beneficia de terapias específicas como la trombólisis, todos son susceptibles de mejorar con el monitoreo y los cuidados generales brindados en la unidad de ictus o la de cuidados intensivos. El accidente cerebrovascular es una condición dinámica, el 25 % de los pacientes empeora en las primeras 24-48 h. La frecuencia de recurrencias de infarto observadas mediante una resonancia magnética (difusión-perfusión) es del 34 %, de ellas solo el 2 % son evidentes clínicamente. También se ha comprobado el crecimiento progresivo de las hemorragias intracerebrales en las primeras horas y es bien conocida la gran variabilidad clínica de la hemorragia subaracnoidea. La mortalidad inicial relacionada con la enfermedad cerebrovascular aguda tiene que ver con la magnitud del daño neurológico y sus complicaciones, sin embargo, las complicaciones generales constituyen con posterioridad la principal amenaza para la vida del enfermo (Fig. 87.5).

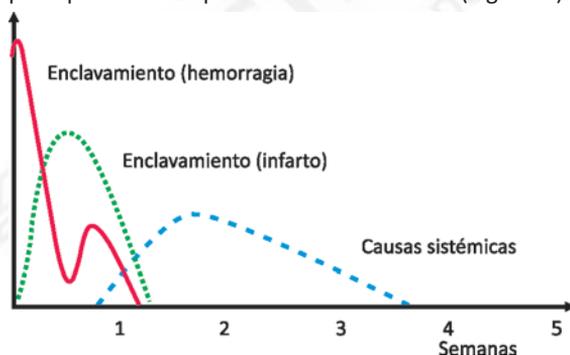


Fig. 87.5. Mecanismos relacionados con la mortalidad por ictus.

La mortalidad y la discapacidad en fases posagudas del ictus se han asociado a complicaciones originadas en la primera semana y a la calidad de los cuidados durante ese periodo. Por ese motivo, los pacientes con ictus agudo deben ser monitorizados, al menos durante las 72 h iniciales, con el objetivo de tratar condiciones generales, detectar y tratar de forma precoz las complicaciones y dar seguimiento a aspectos fisiopatológicos particulares como la progresión o extensión del daño neurológico, la recanalización en el infarto o el vasoespasmio en la hemorragia subaracnoidea.

Varios factores empeoran el ictus agudo: los detectados con monitoreo (hipotensión, hiperglicemia, hipoxia, hipoglicemia, hipertermia, convulsiones y conversión hemorrágica) y los que requieren enfoque específico (recanalización tardía, hipertensión intracraneal, resangrado y vasoespasmio en la hemorragia subaracnoidea).

Funciones vitales y condiciones generales

El control general de los pacientes con accidente cerebrovascular incluye la asistencia respiratoria y cardiaca, el control de los fluidos y del metabolismo, así como el control de la presión arterial. Además, forman parte del tratamiento general las medidas profilácticas contra la tromboembolia venosa profunda, la embolia pulmonar, la neumonía por aspiración, otras infecciones y las úlceras de decúbito.

Actividad. Durante las primeras 24 h el paciente se mantiene en cama, con una inclinación de la cabecera de 30°. Después, siempre que sea posible, se comienza a sentar al paciente y a movilizarlo de manera progresiva. Mientras se encuentre en cama, debe mantenerse el cuerpo bien alineado, con el brazo afectado separado del tórax, en ligera flexión y elevado, colocando la mano con los dedos extendidos y separados sobre una pequeña superficie absorbente, de forma tal que la articulación de la muñeca quede más alta que la del codo y, a su vez, esta sea más alta que la del hombro. La pierna de este mismo lado se mantiene elevada con una almohada, el talón sin apoyar, la rodilla ligeramente flexionada, la cadera sobre una almohadilla y el pie en ángulo recto. Además, deben efectuarse cambios posturales, ejercicios pasivos y fisioterapia respiratoria cada 4 h durante el día. Es preciso además, realizar la higiene y el cuidado de la piel para prevenir úlceras por presión, cumpliendo las siguientes medidas generales: ejecutar cambios posturales cada 4 h, proteger las zonas de presión, los pliegues cutáneos y las prominencias óseas, hidratar la piel mediante masajes circulares, colocar un colchón antiescaras y, si es posible, sentar al paciente durante el día.

Deglución. Durante la fase aguda del ictus alrededor de 1/3 de los casos tiene algún grado de disfagia, debe prestarse una atención especial, no solo por la repercusión nutricional sino también porque predispone a la broncoaspiración y al consiguiente desarrollo de la neumonía. Determinados elementos clínicos pueden hacernos sospechar la presencia de disfagia con riesgo de aspiración: nivel de conciencia disminuido, disartria intensa, disfonía, reflejo nauseoso abolido o disminuido y parálisis facial. No obstante, en todos los pacientes debe realizarse una prueba de comprobación al ingreso, a las 24 h, y si es positiva, repetirla cuantas veces sea necesario.

La prueba de comprobación consta de dos fases: primero, con una jeringuilla, se dan a tomar 10 mL de agua. Esta prueba se repite tres veces consecutivas y si el paciente es capaz de deglutir sin problemas se pasa a la segunda fase, que consiste en darle a tragar 50 mL de agua en un vaso. La prueba se considera positiva si ocurre goteo bucal del líquido, tos, estridor al deglutir o se aprecia la ausencia del movimiento laríngeo. En quienes el *test* con 10 mL de agua resulte positivo, se debe suspender la vía oral. Aquellos capaces de deglutir 10 mL, pero no una cantidad mayor, se nutrirán con una dieta semisólida, utilizando técnicas de compensación deglutoria; mientras que los que tragan 50 mL sin problemas pueden recibir alimentación por vía oral.

Alimentación. La nutrición es muy importante para la recuperación del paciente con ictus, por lo que a la alimentación debe prestarse una atención especial. No debe administrarse nada por vía oral hasta que sea evaluada la deglución. Una vez que se demuestre que no hay riesgo se indicará una dieta pobre en carbohidratos, proporcionando al menos 30 kcal por kilo de peso.

Si existe disfagia leve (positivo para 50 mL y negativo para 10 mL), se prescribe una dieta blanda aplicando las medidas de compensación deglutoria:

- Mantener la posición de sentado a 45° durante la alimentación.
- Flexionar el cuello o rotarlo para facilitar la deglución del bolo.
- Obtener una textura del bolo ideal (ni muy líquido ni muy sólido).
- Restringir el tamaño del bolo al de una cucharada de café (5 mL).
- Evitar la administración de líquidos fluidos.

En los pacientes con disfagia moderada o grave no se orienta la alimentación por vía oral. Si hay vómitos o depresión de la conciencia, se debe colocar una sonda nasogástrica, de lo con-

trario se espera que pasen las primeras 24 h para repetir la prueba de deglución. Si persiste la disfagia, se coloca una sonda nasogástrica y comienza la alimentación con una dieta de bajo contenido en hidratos de carbono, de ser posible, con una bomba de infusión peristáltica. Es recomendable ingerir un volumen de 500 mL el primer día y aumentarlo en los días siguientes hasta llegar a una cantidad adecuada, nunca superior a 2000 mL/día, teniendo en cuenta la cantidad de líquido aportado por vía parenteral. Conviene tener la precaución de aspirar el residuo gástrico antes de administrar alimentos y no hacerlo hasta el turno sucesivo si este es superior a los 150 mL. Se recomienda además, limpiar la sonda usando una infusión de agua cada 6 h y después de la infusión de medicamentos. También se administra un agente procinético mientras dure el periodo de nutrición enteral. Cuando se prevea que la disfagia puede prolongarse más de 2 semanas debe valorarse la gastrostomía.

Hidratación. Se debe asegurar un aporte diario de agua de 2000 mL en forma de sueros salinos isotónicos. El volumen deberá restringirse a 1500 mL si existe insuficiencia cardíaca o edema cerebral. Debe evitarse el empleo de soluciones hipotónicas (dextrosa al 5 %). Tan pronto como sea posible, la administración de líquidos se hará por vía oral o enteral, con sonda nasogástrica. Las vías venosas deben mantenerse solo si son imprescindibles para aplicar el tratamiento intravenoso y se tratarán de colocar en el brazo no parético.

Tensión arterial. El monitoreo y el tratamiento de la presión arterial destaca como un aspecto de importancia cardinal, pues de él depende mantener una presión de perfusión cerebral adecuada, con cifras ligeramente elevadas (sistólicas entre 160-180 mmHg y diastólicas entre 90-100 mmHg). El monitoreo puede ser discontinuo, con el uso repetido de un esfigmomanómetro automático o de un dispositivo portátil para medir la presión sanguínea, aunque la mayoría de las veces resulta adecuada la medición convencional. Se realizan tomas cada hora durante las primeras 24 h y luego cada 4 h, excepto en los pacientes tratados con trombólisis, en quienes se mantiene el protocolo específico.

En la mayoría de los casos la hipertensión arterial no debe recibir tratamiento, pues es un fenómeno reactivo que tiende a la normalización durante la primera semana de evolución. Se recomienda tratar con fármacos antihipertensivos si la tensión arterial sistólica es >220 mmHg o la diastólica >120 mmHg en el ictus isquémico y de 185/105 mmHg en el hemorrágico. Si el paciente va a recibir trombólisis, el límite permitido es 185/110 mmHg. Se usarán fármacos con efecto predecible y no brusco, por vía oral o intravenosa, que no reduzcan la presión de perfusión; por este motivo en la fase aguda no deben usarse antagonistas del calcio (Tabla 87.1).

Tabla 87.1. Esquema del tratamiento medicamentoso de la hipertensión en el ictus agudo

Tensión arterial >220/120 mmHg en isquemia y >185/105 mmHg en hemorragia o trombólisis (diastólica <140 mmHg)	
Captopril (oral)	12,5-25 mg c/6-8 h
Enalapril (oral)	5-40 mg c/12-24 h
Labetalol* (bolo i.v.)	10-20 mg. Repetir cada 10 min hasta obtener una respuesta satisfactoria (máximo 300 mg)
Labetalol (infusión)	Bomba de infusión: 2 mg/min hasta obtener una respuesta satisfactoria
Enalapril (bolo i.v.)	1-5 mg c/6 h
No respuesta favorable o tensión arterial diastólica >140 mmHg	
Traslado a la unidad de cuidados intensivos	
Nitroprusiato sódico	Bomba de infusión: 0,15-1 mg/kg/min

Pueden requerir tratamiento hipotensor urgente algunas situaciones: encefalopatía hipertensiva, infarto agudo de miocardio, disección aórtica y edema agudo de pulmón. La reducción de la presión arterial no debe ser demasiado drástica, ni siquiera en estos casos. Antes de iniciar el tratamiento medicamentoso intenso hay que revisar algunas situaciones como el dolor, el globo vesical, la fiebre, la ansiedad, la hipertensión intracraneal, el estrés, que pueden favorecer la hipertensión.

La hipotensión arterial se manifiesta de manera excepcional en el ictus. Si se presenta, deben descartarse causas como: tratamiento antihipertensivo inapropiado, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar, disección aórtica, hemorragia digestiva o sepsis. El tratamiento consiste en corregir la causa, si se detecta, e iniciar la atención con expansores del plasma y vasopresores si fallan los primeros.

Monitoreo del electrocardiograma. El monitoreo del ritmo cardiaco es necesario para detectar la isquemia cardiaca concomitante o las arritmias frecuentes en las fases iniciales del ictus. Aunque se desconoce el intervalo de riesgo de estas arritmias, resulta recomendable el monitoreo electrocardiográfico por 2-3 días, pudiendo prolongarse este periodo en aquellos casos con arritmias o cambios isquémicos agudos. En la fase aguda pueden aparecer alteraciones significativas en los segmentos ST y en las ondas T del electrocardiograma que simulan una isquemia del miocardio, estos trastornos son más comunes cuando se afecta el córtex insular.

En gran medida la fibrilación auricular constituye la arritmia más frecuente e importante en el ictus. En la fase aguda está contraindicada la cardioversión debido a que favorece la ocurrencia de embolismos. Se procederá solo a controlar la frecuencia ventricular en caso de compromiso hemodinámico. El fármaco de elección es la digoxina (0,25-0,5 mg en bolo, seguido de 0,25 mg c/4-6 h), otros fármacos alternativos son: betabloqueadores, amiodarona y verapamilo. La restauración del ritmo cardiaco normal utilizando fármacos, cardioversión o implantación de marcapasos deberá llevarse a cabo con posterioridad, con el paciente anticoagulado y en colaboración con los cardiólogos.

Respiración y oxigenación. Mantener la vía aérea permeable sobresale entre las prioridades del cuidado general. Se recomienda la intubación y el soporte ventilatorio de los pacientes con afectación de la vía aérea; aunque en algunos casos la intubación puede ser un procedimiento electivo, hay contextos como el deterioro neurológico agudo, el tromboembolismo pulmonar y las convulsiones que motivan su realización urgente. Las condiciones que requieren intubación son: existencia de un patrón respiratorio patológico, hipoxia ($pO_2 < 60$ mmHg o $pCO_2 > 50$ mmHg), escala de coma de Glasgow < 8 , paciente inconsciente con alto riesgo de neumonía por aspiración y obstrucción parcial de la vía aérea por secreciones y atelectasia. Estos enfermos deben trasladarse a la unidad de cuidados intensivos.

Se debe monitorear la saturación de oxígeno mediante la pulsoximetría en todos los pacientes. Cuando el valor es inferior al 95 % o la gasometría arterial revela una hipoxemia franca se administrará oxigenoterapia. No se recomienda generalizar el aporte suplementario de oxígeno.

La hipoxemia requiere que se descarte el tromboembolismo pulmonar y la neumonía, tras un examen cardiorrespiratorio cuidadoso y la indicación de la gasometría, el electrocardiograma, la radiografía del tórax, el leucograma, los hemocultivos y el esputo (gram y cultivo). El cuadro clínico del tromboembolismo pulmonar consiste en dolor torácico agudo, disnea, taquipnea, sudoración y taquicardia, pueden asociarse hemoptisis, cianosis y alteraciones auscultatorias. La conducta inmediata es administrar oxígeno y comenzar la anticoagulación, si no hay contraindicación. Se utiliza heparina i.v. por 7 días, solapándola 3 días con warfarina. En pacientes con hemorragia subaracnoidea o intracerebral, en los que puede existir una contraindicación absoluta para la anticoagulación, la única opción consiste en la oclusión parcial de la vena cava inferior con filtros que retienen el material embólico, colocados por métodos de radiología intervencionista. La neumonía es una de las principales causas de muerte en el ictus, por tanto, ante su sospecha debe iniciarse el tratamiento empírico lo antes posible (Tabla 87.2).

Tabla 87.2. Tratamiento empírico de la neumonía

Pauta general	-Ceftriaxone (1-2 g) + gentamicina (3-5 mg/kg) o amikacina (15 mg/kg)
Neumonía aspirativa	-Amoxicilina y ácido clavulánico (2 g c/8 h) -Ceftriaxona 2 g/d + clindamicina (600 mg c/6 h)
Neumonía nosocomial	-Meropenem 1 g c/6-8 h Ceftazidima 2 g c/8 h
Alergia a betalactámicos	-Ciprofloxacina 400 mg c/12 h (por vía i.v.)
Estafilococo	-Vancomicina 500 mg c/6 h

La hipoventilación por secreciones bronquiales acumuladas aparece como un problema común en pacientes con trastornos de conciencia y en quienes presentan afectación bulbar. Si aparece esta complicación, se realiza la aspiración de secreciones bronquiales, manteniendo la cabecera de la cama levantada a 30-45°. Cuando exista estridor por parálisis lingual se colocará un tubo de mayo. Si la saturación de oxígeno cae por debajo de 95 % se administra oxígeno. En caso de infección, se emplean antibióticos y si existiera broncoespasmo pueden indicarse nebulizaciones con salbutamol (2,5-5 mg c/4 h), así como aminofilina (125-250 mg i.v.) de ser necesario. La fisioterapia respiratoria deviene parte esencial del tratamiento de estos casos.

Temperatura corporal. Alrededor del 40 % de los pacientes con ictus presentan fiebre, la cual influye negativamente en el resultado neurológico después de un accidente cerebrovascular. Se ha estimado que cada grado de aumento de la temperatura supone un 10 % adicional de deterioro neurológico. La temperatura se tomará cada 4 h los primeros días y al menos cada 8 h después. Si sobrepasa los 37,5 °C, deben ejecutarse medidas antitérmicas consistentes en la administración de antipiréticos, y medidas físicas si fuera necesario. En caso de fiebre ligera (<38,5 °C), pueden emplearse medicamentos por vía oral como paracetamol (0,5-1 g), dipirona (325-650 mg) o ibuprofeno (400-800 mg). Si es necesario el empleo de fármacos por vía parenteral puede utilizarse dipirona (0,6-1,2 g) o paracetamol.

Es importante identificar y tratar la causa, la más frecuente es la infección respiratoria o urinaria, aunque hay que considerar la inflamación de la vía venosa, así como la trombosis venosa profunda. Menos frecuente, la hipertermia es de origen neurológico, secundaria a la necrosis celular o a trastornos de la termorregulación.

Infección urinaria. Ante la sospecha de infección urinaria debe estudiarse la orina, si es positiva se comienza tratamiento antibiótico empírico (Tabla 87.3) hasta recibir los resultados del cultivo. En caso de que exista sonda vesical, esta debe cambiarse y se considera grave la infección; sin embargo, la bacteriuria asintomática no precisa tratamiento con antibióticos.

Tabla 87.3. Tratamiento empírico de la infección urinaria

Infección leve	Amoxicilina y ácido clavulánico 500 mg c/8 h (v.o) Ciprofloxacina 500 mg c/12 h (v.o)
Infección grave	Ceftriaxona 2 g/día (i.v) Ciprofloxacina 400 mg c/12 h (vía i.v)

Glucosa. La glucosa debe monitorizarse cada 6 h con glucómetro durante las primeras 24 h. De existir hiperglicemia, hay que continuar haciéndolo durante los días subsiguientes. Muchos de los pacientes con accidente cerebrovascular son diabéticos. A veces la diabetes mellitus se descubre por primera vez después del ictus, y en ocasiones la propia lesión neurológica agu-

da puede provocar hiperglicemia. Los niveles elevados de glucosa resultan perjudiciales en el accidente cerebrovascular y deben tratarse de forma enérgica; por otro lado, la hipoglucemia puede provocar un defecto focal agudo. Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia o hipoglucemia durante la fase aguda del ictus para mantener al paciente normoglucémico. La hiperglucemia se tratará mediante la administración de insulina. Cuando exista hipoglucemia deberán usarse soluciones glucosadas al 30 % o al 50 % por vía intravenosa, no deben administrarse soluciones glucosadas al 5 % pues son hipotónicas. En los pacientes diabéticos, una vez estabilizados, se pasa a administrar hipoglicemiantes orales o insulinas retardadas de acuerdo con las necesidades individuales.

Prevención de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. Alrededor del 5 % de los pacientes con ictus tienen una trombosis venosa evidente de forma clínica y en el 2 % se confirma el embolismo pulmonar. Sin embargo, los estudios prospectivos con Doppler y resonancia magnética han identificado la existencia de trombosis venosa hasta en el 50 % de los casos y se sabe que muchos pacientes con dificultades respiratorias, relacionadas con infección o insuficiencia cardíaca, tienen embolismos pulmonares no diagnosticados. El riesgo de que ocurran estas complicaciones es mayor en los encamados por periodos prolongados, ancianos, obesos y aquellos con parálisis intensa de la pierna. Las principales medidas de prevención de la trombosis venosa y el embolismo pulmonar en la fase aguda del ictus son: ambulación precoz, hidratación adecuada, vendajes elásticos en las piernas y anticoagulación con heparina subcutánea a dosis bajas o antiagregación con aspirina (Tabla 87.4).

Tabla 87.4. Dosis de anticoagulación para la profilaxis de trombosis venosa y embolismo pulmonar

Tipo de droga	Dosis (por vía subcutánea)
Heparina	5000 U (1 mL) c/12 h
Nadroparina cálcica (Fraxiparina)	0,3 mL/día
Enoxaparina sódica (Clexane)	40 mg/día
Dalteparina sódica (Fragmin)	2500 U/día

Aún las dosis bajas de anticoagulación pueden producir hemorragias si el riesgo de sangramiento sobrepasa el beneficio de la profilaxis de la trombosis venosa, lo cual es presumible en pacientes con hemorragia intracerebral o subaracnoidea. En los que tienen infartos grandes multilobares debe posponerse el uso de anticoagulantes y hacer énfasis en las otras medidas. Después de la fase aguda se continua la protección mientras exista riesgo y se pasa, si fuera necesario, al empleo de la anticoagulación o la antiagregación oral.

Cuidado de los esfínteres. Los pacientes encamados y aquellos con trastornos de conciencia comúnmente tienen incontinencia urinaria. En algunos casos, con menor frecuencia, el trastorno se relaciona con alteraciones sensitivo-motoras. En la mayoría de ellos se coloca una sonda urinaria para facilitar los cuidados de enfermería y medir la diuresis, pero esto puede provocar infecciones urinarias. La cateterización intermitente de la vejiga se asocia a menor riesgo de infección, siendo este el método preferido para el tratamiento de los enfermos con incontinencia. Al principio se debe instaurar un horario de vaciamiento de la vejiga a intervalos miccionales de 2 h y luego prolongarlos según la capacidad de retención. Es importante disminuir la ingestión de líquidos en horario nocturno. Puede utilizarse un dispositivo colector (hombre) y compresas (mujer) hasta conseguir el control urinario.

La constipación resulta un problema común en estos casos. Hay que facilitar la evacuación intestinal proporcionando una dieta rica en fibra y la adecuada ingesta hídrica, así como la movilización y sedestación precoz. Si fuera necesario se puede administrar enema cada 3 días o utilizar laxantes.

Monitoreo del estado neurológico. Para el monitoreo del estado neurológico se emplean escalas que permiten cuantificar algunos aspectos del examen. Las escalas utilizadas para evaluar la intensidad del defecto focal son la del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) y la canadiense. La escala de Glasgow se utiliza en los pacientes con trastorno de conciencia,

mientras que el índice de Barthel y la escala de Rankin son los instrumentos empleados para seguir el estado funcional.

Para la evaluación continua de los pacientes con hemorragia subaracnoidea se utiliza una escala específica, la de Hunt y Hess o alguna modificación de ella, como la de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos. El monitoreo del estado neurológico tiene como objetivo la prevención, la detección y el tratamiento precoz de complicaciones como el edema cerebral y la hipertensión intracraneal, las convulsiones, la progresión del ictus, su transformación hemorrágica y otras.

Tratamiento del ictus progresivo

Una de las situaciones más alarmantes para el médico que atiende a un paciente con accidente cerebrovascular es contemplar como la situación empeora, con la incertidumbre de que pueda controlarse y detenerse el progreso. Se define como progresión del ictus el empeoramiento del déficit neurológico que produce un incremento ≥ 4 puntos en la escala NIH.

El tratamiento del paciente con ictus progresivo depende del conocimiento de la fisiopatología del accidente cerebrovascular y del mecanismo por el cual progresa. En estos casos se debe comprobar la existencia de alguna de las causas potenciales de deterioro neurológico. Estas causas pueden ser generales: hipoglicemia, hipotensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, infección, hipertermia, deshidratación, iatrogénica (por el consumo de fármacos) y neurológicas: hipertensión intracraneal, edema cerebral, hidrocefalia, crisis epilépticas, extensión del infarto, transformación hemorrágica, crecimiento de la hemorragia, resangramiento y vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea. Si el paciente está siendo monitorizado de manera adecuada, las causas generales pueden ser identificadas con rapidez para descartar los mecanismos neurológicos y se debe realizar una tomografía axial computarizada urgente de control.

Hipertensión intracraneal y edema cerebral. En los pacientes con accidentes cerebrovasculares hemisféricos grandes, la presión intracraneal puede elevarse como consecuencia del edema cerebral, por hidrocefalia secundaria a compresión del sistema ventricular, por el espacio ocupado por la propia lesión o por una combinación de estos mecanismos. El deterioro neurológico y la muerte por herniación transtentorial suele ser común en estos casos. Las hemorragias e infartos cerebelosos producen con frecuencia hipertensión en la fosa posterior con herniaciones del culmen y de las amígdalas cerebelosas, así como, debido a la compresión del cuarto ventrículo, con hidrocefalia secundaria.

El edema cerebral isquémico se produce en las primeras 24-48 h del infarto. Los pacientes que desarrollan signos de herniación, lo hacen 2-4 días después del comienzo de los síntomas (Fig. 87.6). De igual forma, la hidrocefalia puede ser una complicación tardía. En general hay que atender esta complicación durante los primeros 7-10 días de evolución. Se sospecha hipertensión intracraneal en pacientes con disminución del nivel de conciencia, vómitos, midriasis pupilar con pérdida de respuestas a la luz, ausencia de reflejo corneal, hematomas cerebrales grandes, infarto en más del 33 % del territorio de la cerebral media, infarto o hematoma cerebeloso >3 cm.

En el tratamiento médico el primer paso es evitar situaciones que puedan agravar el edema cerebral y la hipertensión endocraneal secundaria. Las medidas generales para el control de la hipertensión intracraneal son: mantener elevada la parte superior del cuerpo (30°), evitar la rotación del cuello, la hipertermia, la hipotensión e hipertensión arterial, tratar la hipoxia, disminuir estímulos externos, emplear como sedante el haloperidol por vía i.v., realizar una tomografía axial computarizada cerebral urgente, valorar la necesidad del traslado a la unidad de cuidados intensivos. El control básico de la presión intracraneal elevada consiste en colocar la cabeza con una elevación de 30° , evitar los estímulos nocivos, aliviar el dolor y normalizar la temperatura corporal. Cuando se detecten modificaciones significativas del estado del paciente que sugieran hipertensión intracraneal, es obligado repetir la tomografía de cráneo, así como valorar la necesidad de traslado a la unidad de cuidados intensivos.

El fármaco más utilizado es el manitol por vía i.v. en solución al 20 % (50 g de manitol en 250 mL). La dosis utilizada es de 0,25-0,5 g por kg de peso cada 4-6 h, una pauta general puede

ser administrar 125 mL cada 6 h, a pasar durante 30 min, con reducción gradual en los días posteriores. No es recomendable mantener el tratamiento por más de 5 días consecutivos, por el efecto de rebote. La solución salina hipertónica es una buena alternativa, especialmente en los pacientes que necesitan extender el tratamiento por más de 5 días.

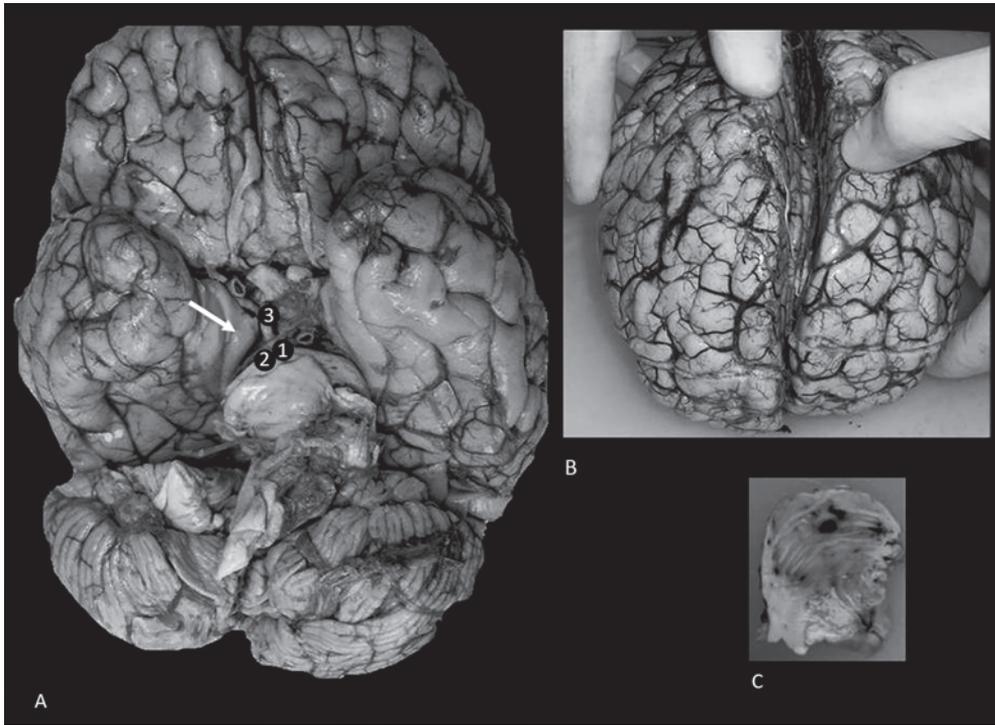


Fig. 87.6. Estudio necrópsico de paciente fallecido por hemorragia intracerebral con herniaciones cerebrales. A: Vista inferior del encéfalo: hernia del uncus. Flecha: uncus, 1. Arteria cerebral posterior, 2. Arteria cerebelosa superior, 3. III par. B: Vista superior del encéfalo: aumento de volumen, borrado de surcos del hemisferio derecho y hernia cingulada. C: Tallo cerebral: hemorragias de Duret.

Los barbitúricos de acción breve, como el tiopental administrado en bolo, pueden reducir la presión intracraneal de forma rápida y significativa. El tratamiento con barbitúricos requiere del monitoreo de la presión intracraneal, del electroencefalograma y de los parámetros hemodinámicos. También la hiperventilación y la hipotermia son medidas que se pueden aplicar en casos con hipertensión intracraneal grave, que precisan la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Tratamiento quirúrgico. En el infarto maligno de la arteria cerebral media (Fig. 87.7) puede indicarse la cirugía descompresiva para permitir la expansión del tejido edematoso, reducir la presión intracraneal, aumentar la presión de perfusión y mantener el flujo sanguíneo cerebral, evitando la posterior compresión de los vasos colaterales. La craniectomía descompresiva, si se realiza de forma precoz, reduce la mortalidad en el 30-80 %. Este procedimiento consiste en una craniectomía amplia, de 12 cm o más, sin extracción de tejido cerebral.

La cirugía descompresiva con resección del tejido infartado, con o sin drenaje ventricular asociado, se considera el tratamiento de elección del infarto cerebeloso ocupante de espacio. La intervención debe realizarse antes de que aparezcan los signos de herniación. Se recomienda

el drenaje ventricular en los pacientes con hipertensión intracraneal debida a la hidrocefalia (Fig. 87.8). Está indicada la cirugía en los casos con hemorragia cerebelosa >3 cm, si existe deterioro neurológico, compresión del tallo cerebral o hidrocefalia, y en hematomas lobulares seleccionados, sobre todo si se encuentran a menos de 1 cm de la superficie del cerebro.

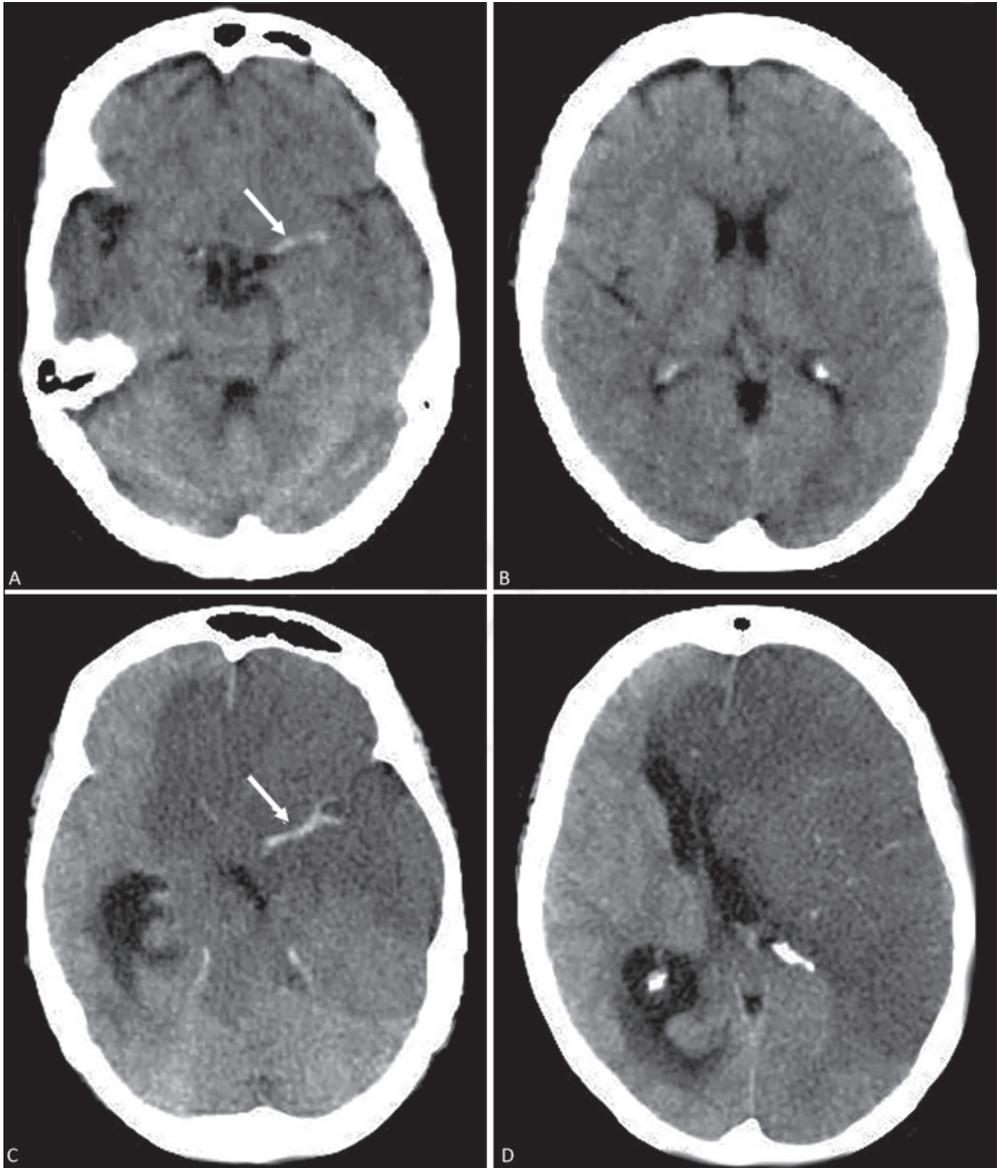


Fig. 87.7. Infarto maligno de la arteria cerebral media. A-B: TAC inicial; C-D: TAC a las 72 h. Flecha: trombo en la cerebral media.

Crisis epilépticas. En la fase aguda del accidente cerebrovascular, por el efecto de la lesión cerebral, pueden producirse ataques epilépticos, parciales o con generalización secundaria,

mientras que algunas complicaciones médicas pueden provocar también crisis generalizadas. No se recomienda tratar las crisis aisladas con fármacos antiepilépticos, pero sí las recurrentes o tardías, siguiendo las recomendaciones generales del tratamiento de las crisis epilépticas de cualquier causa. El estado epiléptico debe tratarse en la unidad de cuidados intensivos. Las crisis recurrentes con recuperación de la conciencia entre ellas se tratarán intensamente para evitar su desarrollo y proteger al encéfalo de daños secundarios.



Fig. 87.8. Hidrocefalia en un paciente con hemorragia subaracnoidea.

Estado confusional y agitación. La identificación de un síndrome confusional tiene gran importancia, ya que por lo general se relaciona con una condición médica tratable que puede amenazar la vida del paciente. Resulta raro que esta situación sea secundaria al ictus *per se*. El paciente presenta un estado de desorientación con fluctuaciones en su intensidad, que muchas veces empeora por la noche. Suele manifestarse una conducta anormal con agitación sicomotora. Los trastornos en la atención y en el ciclo sueño-vigilia son característicos. El primer paso debe ser la identificación y tratamiento de la causa, casi siempre un trastorno tóxico-metabólico o una infección. Se debe mantener la habitación iluminada e intentar que el paciente permanezca acompañado por una persona bien conocida por él. Si fuera necesario controlar la agitación, se emplea haloperidol.

Fisioterapia. La fisioterapia empieza lo antes posible, su intensidad depende del estado del paciente y del grado de discapacidad. Si la persona está inconsciente, se limita a rehabilitación pasiva. Al cabo de 2-3 días, la mayoría de los enfermos conscientes pueden ser levantados de la cama con seguridad y pasar a una silla de ruedas o fija durante gran parte del día.

Isquemia cerebral. Existen varias denominaciones de subtipos de isquemia cerebral que tienen en cuenta la duración de los síntomas. Aunque algunas de ellas sugieren una correlación patológica, en la práctica no deben considerarse así. En los ataques de isquemia cerebral transitoria (ATI), el defecto neurológico regresa en menos de 24 h, aunque típicamente dura menos de 15 min. Cuando los síntomas persisten por más de 24 h pero desaparecen antes de los 21 días, se denomina defecto neurológico isquémico reversible. Si ocurre la progresión de los síntomas, infarto en progresión, y cuando el defecto es definitivo se considera un infarto cerebral establecido. No todos los episodios de isquemia cerebral son sintomáticos y pueden encontrarse infartos silentes en la tomografía axial computarizada y en la resonancia magnética en pacientes que no han tenido manifestaciones clínicas.

Los ataques de isquemia cerebral transitoria son un fuerte predictor de infarto cerebral subsecuente, aunque solo entre el 10-20 % de los infartos son precedidos por ellos. La defi-

nición clínica se hizo en una época anterior a la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. En la actualidad es conocido que la resolución de los síntomas en 24 h no garantiza la ausencia de infarto. Los ataques de isquemia cerebral transitoria por lo general duran de 5-30 min. Si un evento no regresa en 4 h, casi seguro ha ocurrido un infarto cerebral. Por otro lado, a diferencia de los infartos cerebrales, casi siempre tienen una intensidad moderada y no producen hemiplejía franca o afasia. Las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular afectado. Debido a lo breve del evento, de manera habitual los médicos no lo observan y el diagnóstico descansa en la descripción ofrecida por el paciente o testigos. La evaluación puede ser difícil, el especialista debe diferenciar el ataque de otras condiciones de presentación episódica, dentro de las cuales resulta importante destacar: síncope, epilepsia, migraña, hematoma subdural crónico y vértigo periférico.

Prevención de la isquemia cerebral. Los estudios epidemiológicos han identificado muchos factores que incrementan el riesgo de ictus. Algunos de ellos como la edad, el género y la herencia no pueden modificarse, mientras que otros como la hipertensión, las cardiopatías, el consumo de cigarro y la diabetes pueden ser controlados y su atención constituye la base de muchas estrategias de prevención del ictus.

La hipertensión es el principal factor de riesgo controlable, tanto la hipertensión sistodias-tólica como la sistólica aislada, muy frecuente en ancianos. Aún una ligera mejoría en el control de la hipertensión puede traducirse en una sustancial disminución de la frecuencia de ictus. Las cardiopatías representan otro importante factor de riesgo, en especial aquellas asociadas a la fibrilación auricular. Otros factores bien establecidos son la diabetes, el cigarro y el consumo excesivo de alcohol. Menos clara resulta la relación con las alteraciones lipídicas. Estos factores pueden reducirse tratando a los sujetos con alto riesgo y también con intervenciones masivas modificando estilos de vida de grandes poblaciones. La enfermedad arterial coronaria y de las extremidades, la enfermedad carotídea asintomática y los ataques transitorios de isquemia son marcadores de enfermedad vascular e indican un mayor riesgo de isquemia cerebral.

En la mayoría de los casos con riesgo elevado de sufrir ictus isquémico se emplean fármacos antiagregantes plaquetarios, el más utilizado es la aspirina en dosis entre 80-325 mg diarios y el clopidogrel a 75 mg diarios. El daño endotelial está claramente relacionado con la edad. Algunos expertos proponen una estrategia farmacológica de protección endotelial con el uso de una combinación de antiagregantes plaquetarios, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de sus receptores.

Por su relevancia particular se detallan dos condiciones, la enfermedad carotídea y la fibrilación auricular:

- Enfermedad carotídea. La enfermedad carotídea asintomática, que incluye placas no estenosantes y estenosis carotídea (Fig. 87.9), es frecuente y aumenta con la edad. Ocurre en la mitad de los sujetos mayores de 65 años. El riesgo anual de ictus es de alrededor del 1 % en casos donde la estenosis es <75 %, y de 3 % en los que tienen más de 75 % de estenosis. La ocurrencia de síntomas no solo depende del grado de estenosis, sino también del estado de la circulación colateral, la función cardíaca y las características de la placa que puedan hacerla más propensa a trombosis o generación de émbolos. La endarterectomía está indicada en los pacientes con estenosis sintomática de la carótida entre 70-90 %. Puede realizarse este examen en pacientes con estenosis sintomática entre 50-69 %, siempre que el riesgo quirúrgico sea <6 % y en pacientes asintomáticos con estenosis entre 60-99 %, siempre que el riesgo quirúrgico sea <3 %. Mientras, la angioplastia carotídea con o sin *stent* debe realizarse en pacientes con contraindicaciones para la endarterectomía carotídea (EAC), en aquellos con estenosis en lugares quirúrgicamente inaccesibles y en quienes presentan reestenosis después de una endarterectomía carotídea inicial.
- Fibrilación auricular e ictus cardioembólico. La fibrilación auricular tiene una prevalencia del 6 % en sujetos >65 años y de 10 % en los >75 años. El riesgo de infarto cerebral en estos

casos sin tratamiento es del 5 % anual. La warfarina (INR entre 2-3) reduce el riesgo relativo de ictus 60-65 %, comparado con el 20 % de aspirina. Este beneficio persiste aun considerando las complicaciones hemorrágicas. En la actualidad se considera indicar la anticoagulación oral en todos los pacientes >60 años, solo en aquellos con alto riesgo de hemorragia se aconseja como alternativa la antiagregación.

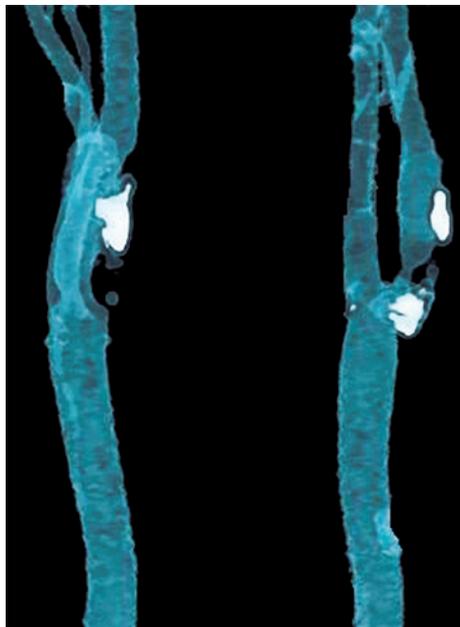


Fig. 87.9. Angio-TAC que muestra una aterosclerosis carotídea bilateral con estenosis.

Síndromes neurovasculares isquémicos. Una vez establecida la naturaleza isquémica del ictus, debe determinarse el síndrome neurovascular relacionado con el territorio arterial afectado. La primera dicotomía es si está afectado el territorio anterior (carotídeo) o el posterior (vertebrobasilar). El 80 % de los infartos ocurren en las carótidas o sus ramas; los signos típicos relacionados con el territorio anterior son amaurosis fugaz, hemiparesia contralateral, afasia, disartria y trastornos sensitivos corticales.

La isquemia en el territorio vertebrobasilar puede producir ataxia, nistagmo, diplopía, signos sensitivos y motores bilaterales, disfagia, disartria, así como hemiplejía cruzada (afectación de un nervio craneano de un lado y hemiparesia del otro). Sobre la base del conocimiento de la neuroanatomía, la clínica neurológica y la neuroimagen, puede reconocerse en la mayoría de los casos el síndrome neurovascular y el vaso afectado.

El diagnóstico etiopatogénico es muy importante, en el se basa gran parte del tratamiento. Las principales manifestaciones del síndrome neurovascular son: aterotrombosis, embolismo, infarto lacunar e infarto hemodinámico, aunque existen otras causas menos comunes.

La ateromatosis es una enfermedad sistémica. En la circulación cerebral afecta por lo general a los primeros 2 cm de la carótida interna, las vertebrales y el tronco basilar. Suele asociarse a infartos bastante grandes causados por el efecto hemodinámico o los embolismos arteria-arteria.

Los criterios diagnósticos de ictus aterotrombótico se relacionan con:

- Ausencia de cardiopatía embolígena.
- Soplo cervical ipsilateral a la zona isquémica.
- Accidentes transitorios isquémicos previos.

- Historia de cardiopatía isquémica.
- Arteriopatía periférica en miembros inferiores.
- Antecedentes de hipertensión y diabetes.
- Presentación del ictus durante el sueño o al despertar.
- Máximo déficit no instantáneo.
- Curso progresivo o intermitente.
- Lesión hipodensa >1,5 cm, sin componente hemorrágico.
- Doppler o angiografía que muestran estenosis u oclusión del territorio afectado.
- Ausencia de cardiopatía embolígena u otra causa de ictus isquémico.

Las lagunas son pequeños infartos <2 cm, secundarios a la isquemia, en el territorio de las arterias perforantes, afectadas por lipohialinosis o microateromas (Fig. 87.10). En estos casos son frecuentes la hipertensión y la diabetes. Se han descrito un grupo de síndromes lacunares, los más conocidos son la hemiparesia motora pura, la ataxia-hemiparesia, el síndrome sensitivo puro, el síndrome de disartria-mano torpe, así como los síndromes de hemiparesia cruzada en el tallo cerebral.

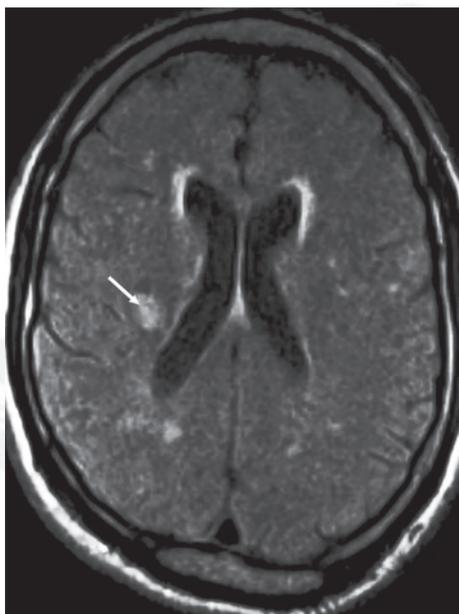


Fig. 87.10. Resonancia magnética FLAIR (del inglés *Fluid attenuated inversion recovery*) de un paciente con una enfermedad microvascular cerebral. La flecha indica el infarto lacunar sintomático.

Se consideran como criterios diagnósticos del ictus lacunar:

- Cuadro clínico compatible con uno de los síndromes lacunares.
- Historia de hipertensión y diabetes.
- Tomografía axial computarizada y resonancia magnética normales o que muestren un infarto lacunar típico.
- Ausencia de soplo carotídeo ipsilateral a la isquemia.
- Doppler y angiografía demuestran la ausencia de alteraciones significativas.
- Exclusión de las causas del embolismo cardiaco.

Los embolismos de origen cardiaco (Fig. 87.11) son comunes en la isquemia cerebral. Las principales causas en un anciano son la fibrilación auricular, el infarto agudo de miocardio, las zonas acinéticas y los aneurismas de la pared ventricular, las cardiomiopatías, valvulopatías y endocarditis.

En tiempos recientes se ha dirigido la atención hacia placas de ateroma ulceradas en la pared de la aorta ascendente como fuente de embolos cerebrales. La ecocardiografía ha sido muy útil para identificar la causa del embolismo. En la patología auricular, así como para detectar defectos septales, persistencia del agujero oval y ateromatosis aórtica, la ecocardiografía transesofágica resulta muy superior a la transtorácica.

Los criterios diagnósticos de ictus cardioembólico consisten en:

- Presencia de cardiopatía embolígena.
- Instauración brusca del déficit neurológico máximo.
- Presentación del ictus durante la vigilia.
- Pérdida transitoria de conciencia al inicio.
- Convulsiones al comienzo.
- Coexistencia de embolismos sistémicos.
- Hasta ese momento no se producen accidentes transitorios isquémicos (ATI) "clásicos".
- Ocurrencia de los accidentes transitorios isquémicos con más de una hora de duración en dos o más territorios vasculares.
- Aparecen ictus isquémicos en diferentes territorios vasculares.
- Se producen síndromes de ramas arteriales aisladas.
- La tomografía axial computarizada muestra un infarto hemorrágico o infartos múltiples.
- El Doppler revela la ausencia de alteraciones en carótida interna.
- La angiografía expone la oclusión aislada de una arteria cerebral o de sus ramas, una ateromatosis no significativa, oclusiones evanescentes. Puede ser normal después de 48 h.
- El ecocardiograma muestra los trombos murales o endocavitarios.

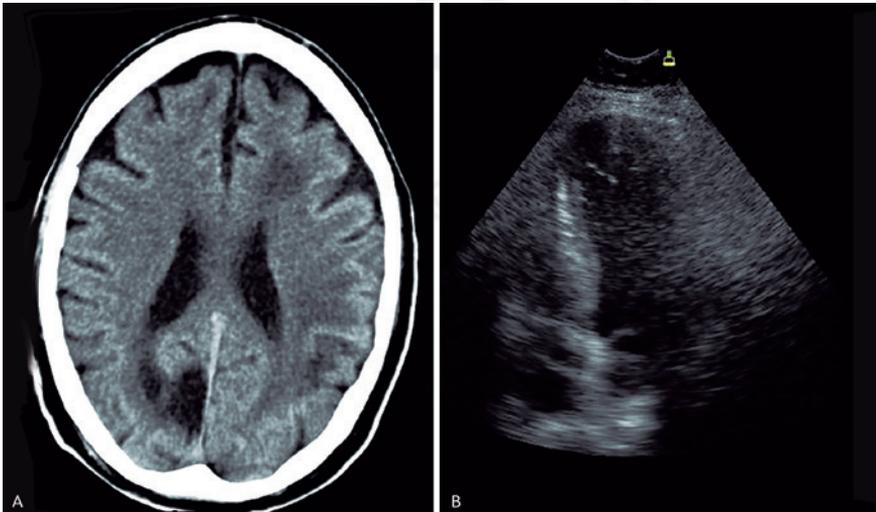


Fig. 87.11. A: Tomografía axial computarizada, se aprecian infartos en distintas regiones cerebrales y momentos evolutivos diferentes. B: Ecocardiograma, paciente con un trombo intraventricular.

Los infartos en vertiente suceden con más frecuencia en ancianos. Estas lesiones ocurren en el territorio límite entre 2 arterias cerebrales. Los casos con circulación colateral deficiente son más susceptibles. El contexto clínico más usual es el paciente con hipertensión crónica, sometido a una reducción brusca de la presión arterial por el empleo de hipotensores, sepsis, disfunción cardiaca aguda o inducción de anestesia general para la cirugía. El defecto neurológico

depende del territorio afectado. Resulta típico el “síndrome del hombre en el barril”, en el que el defecto motor es mucho mayor en la porción proximal del brazo que en el resto del miembro y la pierna. En la tomografía axial computarizada puede identificarse el área hipodensa paralela al cuerpo del ventrículo lateral, en el territorio arterial de frontera (Fig. 87.12).

Hay otras causas menos frecuentes del ictus isquémico. El término de ictus en el adulto joven se introduce en la década de los 50, para que en este subgrupo de pacientes se investigaran con más intensidad las causas menos usuales de ictus; pero, aún en sujetos menores de 45 años, la principal causa de isquemia cerebral es la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, otras causas menos comunes poseen mayor prevalencia, por ejemplo, las vasculopatías no ateroscleróticas, los embolismos cardiacos, los trastornos hematológicos y de la coagulación (Fig. 87.13).



Fig. 87.12. Tomografía axial computarizada de un paciente con infarto en el territorio de la frontera arterial.

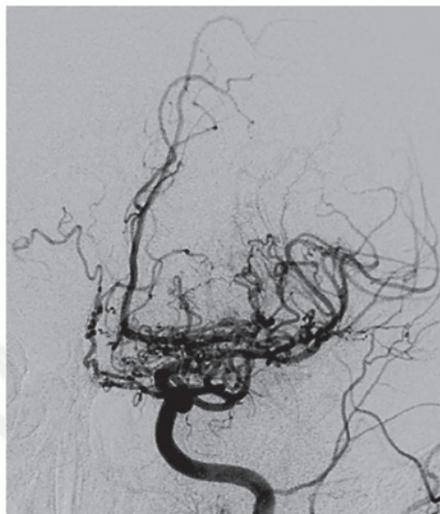


Fig. 87.13. Angiografía cerebral de un paciente joven con ictus secundario a la enfermedad de Moyamoya.

Las causas inusuales de ictus son:

- Vasculopatías no ateroscleróticas:
 - Inflammatorias infecciosas (sífilis, cisticercosis, herpes zóster oftálmico, SIDA, meningitis).
 - Inflammatorias no infecciosas (angeítis necrotizantes, poliarteritis nodosa y otras), lupus eritematoso sistémico y otras colagenopatías, Takayasu, Behcet, sarcoidosis, síndrome de Cogan, síndrome de Kawazaki, radiaciones, drogas, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.
 - No inflamatorias (disección arterial espontánea o traumática, migraña, vasoespasmo, displasia fibromuscular, enfermedad de Moyamoya, CADASIL, Ehlers Danlos tipo IV, Marfan, homocistinuria, síndrome de Sneddon, linfoma intravascular, síndrome MELAS).
- Trastornos hematológicos y de coagulación: drepanocitosis, policitemia vera, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), trombocitosis, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C y S, síndrome antifosfolípido, disfibrinogemias, síndrome nefrótico, síndrome de hiper-viscosidad, cáncer sistémico, contraceptivos orales, embarazo).
- Cardiopatías embolígenas: fibrilación auricular en cardiopatías, lesiones auriculares (aneurisma del septum, defecto septal, agujero oval persistente, mixoma, trombo atrial), valvulopatías (congénitas, reumáticas, endocarditis infecciosa o no infecciosa, prótesis valvular, prolapso de la mitral), procedimientos de radiología intervencionista y cirugía cardiovascular.

Monitoreo de la circulación cerebral con Doppler transcraneal. Se trata de un estudio no invasivo, con un costo relativamente bajo, que permite estudiar la circulación cerebral a la cabecera del enfermo y en tiempo real. Estas ventajas han permitido que ocupe un espacio en el diagnóstico del ictus agudo. Por otro lado, su efecto terapéutico, potenciando la recanalización en el ictus isquémico, ha avivado aún más el interés por esta técnica. Resulta lamentable que existan algunas limitaciones para el estudio. La ventana temporal, a través de la cual se accede a las principales arterias cerebrales puede ser deficiente entre el 10-15 % de las personas. El estudio tiene lugar a ciegas y el explorador no puede visualizar la anatomía del vaso estudiado, lo cual se hace más complejo cuando el paciente presenta variantes anatómicas poco comunes. Estos elementos hacen que el resultado de la investigación dependa en gran medida de las habilidades de la persona que realiza la prueba.

En el paciente con ictus isquémico agudo, el Doppler transcraneal (DTC) tiene las siguientes aplicaciones diagnósticas: localización de oclusiones y estenosis arteriales, gradación del flujo residual, identificación de flujo colateral, detección de émbolos y monitoreo de la recanalización. Se distingue también su uso terapéutico, conocido como sonotrombólisis. Durante las primeras 6 h se puede detectar una oclusión arterial en más del 70 % de los pacientes con ictus isquémico, la mayoría ocurre en vasos intracraneales. Aunque estos datos proceden de investigaciones basadas en angiografía por sustracción digital (Fig. 87.14), los estudios con Doppler transcraneal muestran cifras comparables con la angiografía; tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 90 % (Fig. 87.15).

El principal hallazgo asociado a obstrucción arterial es una onda de flujo anormal en el lugar donde presuntamente se localiza el trombo, que incluye la ausencia o disminución de señales de flujo. Estas variaciones del flujo arterial han sido clasificadas mediante la escala de flujo residual, conocida en inglés como *Thrombolysis in Brain Ischemia* (TIBI). Las lesiones vasculares susceptibles de intervención se han definido como oclusiones o estenosis del 50 % o más en los segmentos M1 o M2 de la arteria cerebral media, la arteria carótida interna, así como lesiones arteriales en tándem carótida interna/cerebral media o arterias del territorio vertebrobasilar.

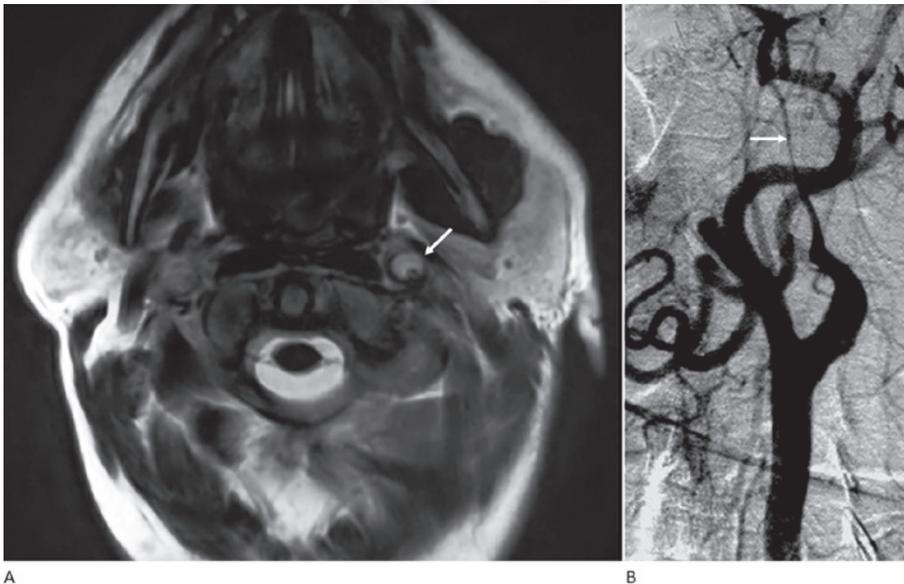


Fig. 87.14. Disecación carotídea espontánea en un joven. A: RM (ecogradiante) se señala el trombo en la pared del vaso. B: Angiografía carotídea con patrón de cuerda arterial típico de la disecación subintimal.

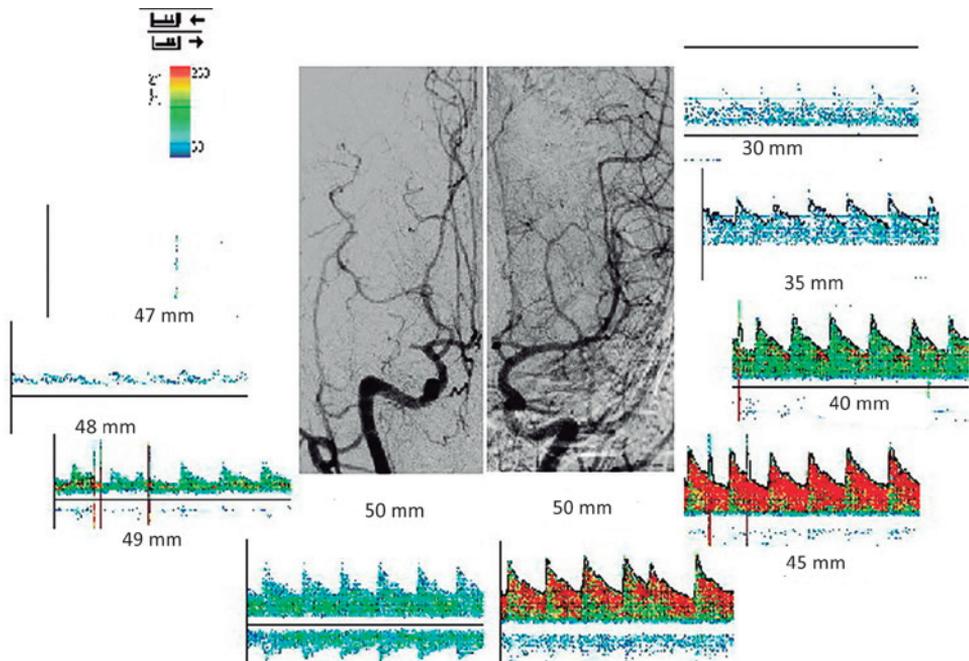


Fig. 87.15. Oclusión de la arteria cerebral media derecha. Correlación del Doppler transcraneal con la angiografía cerebral.

La estenosis que determina una reducción del área de corte de la arteria menor del 50 % no puede ser detectada por el Doppler transcraneal. Sin embargo, lesiones de estas características rara vez son sintomáticas. Por otra parte, es posible la realización de estudios para la detección de microémbolos (Fig. 87.16). Los émbolos mayores de 100 μ pueden ser fácilmente detectados. Disminuye la exactitud diagnóstica con émbolos de menor tamaño. Casi siempre asintomáticos, su presencia sugiere que existe una fuente de producción activa.

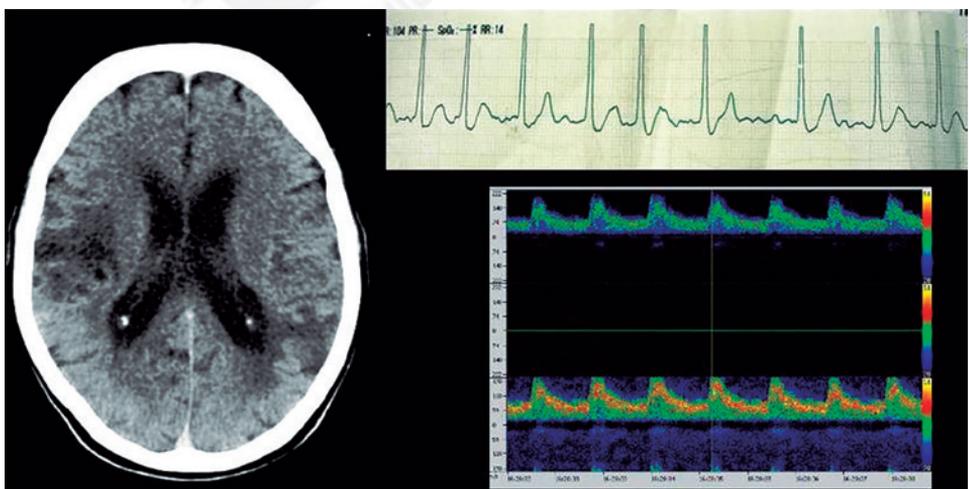


Fig. 87.16. Microémbolos en un paciente con ictus isquémico y fibrilación auricular.

Mejoramiento de la perfusión cerebral

Existen varias estrategias para mejorar la perfusión cerebral en el ictus isquémico. Teniendo en cuenta que muchos casos ocurren como consecuencia de eventos tromboembólicos, el primer objetivo a cumplir es destruir el trombo (trombólisis) y recanalizar el vaso. Esto no siempre se puede lograr en el momento oportuno, por lo que también resulta importante ayudar a mantener el flujo a través de los vasos colaterales, evitar el crecimiento y propagación del trombo, así como prevenir la recurrencia de embolismos.

Trombólisis farmacológica intravenosa. La terapia trombolítica con rtPA 0,9 mg/kg según el peso corporal administrada a los pacientes con ictus isquémico agudo en las 3 h siguientes al comienzo del accidente, mejora de forma significativa el pronóstico tras el ictus. Existen pruebas de que la trombólisis también puede ser eficaz hasta 4,5 h después del comienzo del accidente cerebrovascular en pacientes cuidadosamente seleccionados. En todos los lugares donde se realiza trombólisis deviene una obligación contar con protocolos de actuación, ya que se requiere una eficiente organización asistencial. Aún así, solo un pequeño porcentaje de los pacientes con ictus isquémico se beneficia en la actualidad con este tratamiento.

El protocolo de la trombólisis intravenosa se basa en:

- Criterios de selección:
 - Diagnóstico clínico de ictus isquémico de menos de 4,5 h de evolución, desde su inicio hasta el comienzo de la infusión de alteplasa.
 - *Ranking* previo <2.
- Contraindicaciones:
 - Hemorragia intracraneal en la neuroimagen.
 - Hipodensidad evidente (>1/3 de la arteria cerebral media) en la tomografía axial computarizada del cráneo.
 - NIHSS >25, excepto en pacientes con oclusión basilar.
 - Crisis comiciales al inicio (excepto si se demuestra por resonancia magnética y tomografía axial computarizada la presencia del ictus isquémico).
 - Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea aunque la tomografía sea normal.
 - Heparina en las 48 h previas y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) que excede el límite normal.
 - Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 24 h.
 - Tratamiento anticoagulante oral e INR ≥1,7.
 - Ictus isquémico en las últimas 6 semanas (en los últimos 3 meses si el tamaño del infarto es mayor de un tercio de la arteria cerebral media).
 - Historia previa de hemorragia cerebral.
 - Lesión previa conocida en el sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, malformación arteriovenosa, cirugía espinal).
 - Plaquetas <100 000.
 - Tensión arterial sistólica (TAS) >185 o tensión arterial diastólica (TAD) >105 o terapia intravenosa agresiva para su control (>2 dosis i.v. o necesidad de infusión continua).
 - Glucemia <50 (2,8 mmol/L) o >400 mg/dL (22 mmol/L) no corregibles.
 - Diátesis hemorrágica conocida o enfermedad actual con claro riesgo hemorrágico.
 - Hemorragia sistémica severa reciente o manifiesta en el último mes.
 - Retinopatía hemorrágica.
 - Masaje cardíaco, parto, punción arterial en lugar no compresible en menos de diez días.
 - Cirugía mayor o traumatismo grave en los últimos 2 meses.
 - Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los últimos 3 meses (varices esofágicas, malformaciones vasculares intestinales).
 - Pericarditis, endocarditis bacteriana o pancreatitis aguda.

- Neoplasia sistémica con riesgo aumentado de sangrado.
- Enfermedad hepática grave (cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa, insuficiencia hepática).
- Aneurisma arterial o malformación arteriovenosa.
- Disección aórtica aguda.
- Gestación.
- Pauta de administración de rt-PA:
 - Se administran 0,9 mg/kg, dosis máxima 90 mg.
 - El 10 % de la dosis total se administra en bolo durante 1 min.
 - El resto de la dosis se administra en infusión continua durante 1 h en solución salina fisiológica.
 - No se administrará heparina, aspirina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 h.

Tratamiento de la hemorragia intracraneal. Se debe sospechar la presencia de una hemorragia intracraneal si tras la administración de rt-PA aparece un deterioro neurológico, cefalea, náuseas, vómitos o hipertensión arterial aguda (Fig. 87.17). Ante la duda hay que detener la infusión de rt-PA, a menos que haya otra causa evidente de deterioro neurológico. También resulta necesario realizar de inmediato una tomografía axial computarizada intracraneal y solicitar la analítica con tiempos de coagulación, plaquetas, fibrinógeno y pruebas cruzadas sanguíneas. Si se confirma la hemorragia intracraneal hay que considerar la administración de crioprecipitado o plaquetas, además de consultar a especialistas en hematología y en neurocirugía.

Neuroprotección. Los agentes neuroprotectores son más exitosos cuando se administran antes del comienzo de la isquemia, especialmente en situaciones que conllevan un alto riesgo de isquemia tales como operaciones cardiovasculares y cerebrovasculares y la hemorragia subaracnoidea. También pueden administrarse como coadyuvantes de medidas que mejoren la perfusión cerebral. Con este propósito se han utilizado anticálcicos como la nimodipina, inhibidores de la liberación del glutamato (lubeluzolle), antagonistas de los receptores de NMDA y AMPA, agentes activos sobre membranas (citicolina), antagonistas opiáceos (naloxona) y la hipotermia.

Trombosis venosa cerebral. La trombosis de los senos y las venas cerebrales representa el 0,5 % de los ictus, se asocia habitualmente a estados protrombóticos en adultos jóvenes y niños. Produce manifestaciones clínicas e imagenológicas muy diversas, difíciles de reconocer por médicos poco familiarizados con ellas; por otro lado, es una condición cuyo tratamiento difiere del de otros subtipos de ictus. La etiología es casi siempre multifactorial; con frecuencia un factor de riesgo o una causa específica coexiste con trombofilia congénita.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: cefalea, convulsiones, papiledema, defecto neurológico focal y trastorno de conciencia. De acuerdo con el seno o la vena de drenaje afectada ocurren síntomas y signos más específicos. La trombosis del seno cavernoso produce proptosis, quemosis y oftalmoplejía. La del seno sagital superior puede producir hipertensión endocraneana, signos focales bilaterales y convulsiones. Los pacientes con trombosis del seno lateral por lo general tienen solo hipertensión endocraneana, mientras que aquellos con trombosis de venas corticales presentan defectos focales y epilepsia en relación con infartos venosos locales. La trombosis del sistema venoso profundo produce infarto talámico bilateral con trastorno de conciencia, hipersomnias, demencia y delirio. El diagnóstico se basa en un índice de sospecha alto y la confirmación de la trombosis venosa cerebral (TVC) en estudios de neuroimagen.

Las causas y factores de riesgo de trombosis venosa cerebral pueden ser:

- Congénitas: deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y proteína S., mutación Leiden del factor V, mutación 20210 A, homocisteinemia.
- Adquiridas: embarazo y puerperio, infecciones contiguas (otitis y sinusitis), meningitis, síndrome nefrótico, síndrome antifosfolípido, homocisteinemia, lupus eritematoso

sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, síndrome de Behçet, leucemia, policitemia, trombocitosis, drogas (anticonceptivos orales, L-asparaginasa), causas físicas (traumatismo, neurocirugía, cateterización yugular y punción lumbar), deshidratación, cáncer.

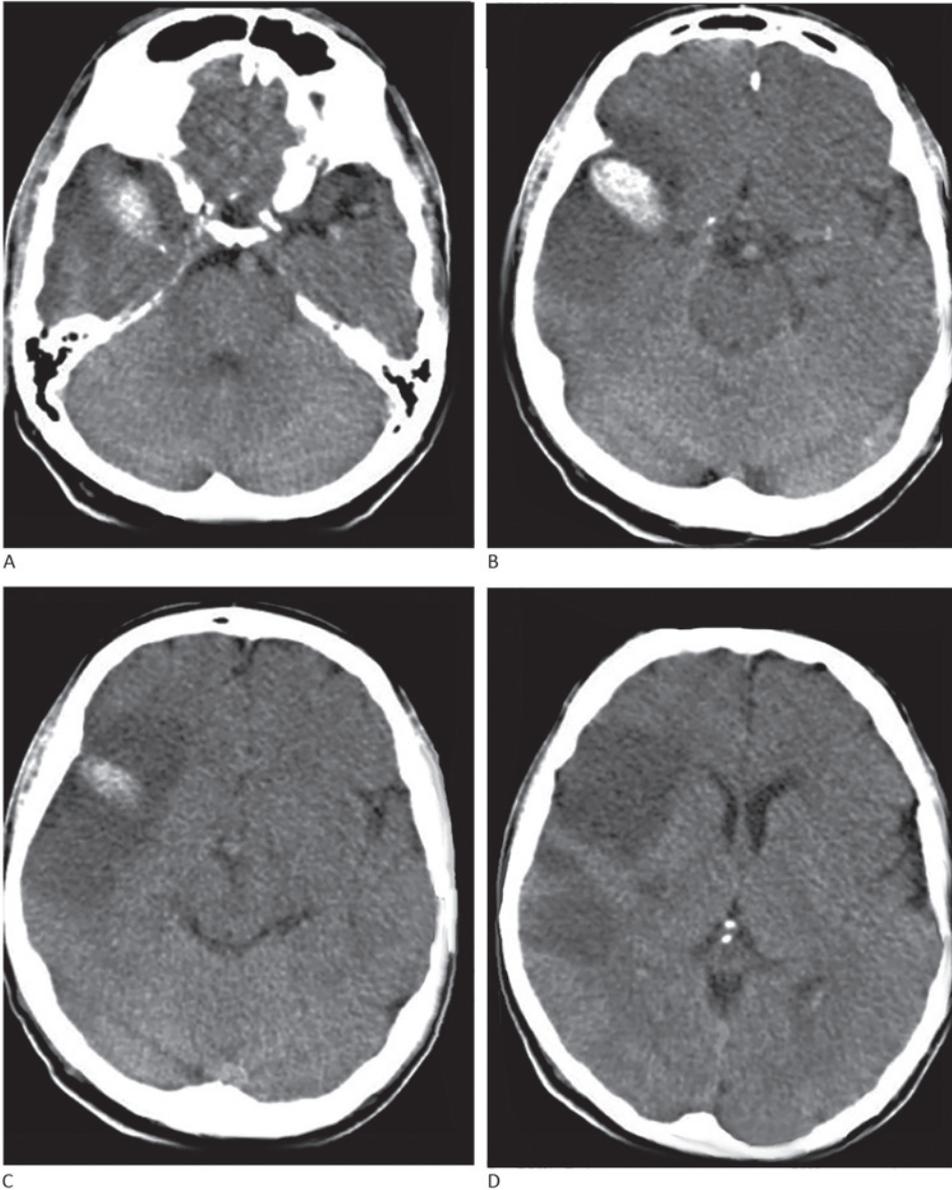


Fig. 87.17. Infarto cerebral con una conversión hemorrágica (secuencia).

El tratamiento tiene tres pilares: tratamiento de la causa, tratamiento antitrombótico y tratamiento sintomático. Las causas tratables de la trombosis venosa cerebral, como las infeccio-

nes, enfermedades autoinmunes o cateterismo yugular, deben identificarse y tratarse de manera oportuna. Las convulsiones suelen prevenirse y tratarse con antiépiléticos. Para la hipertensión endocraneana puede utilizarse manitol y, en casos seleccionados, esteroides.

El objetivo del tratamiento antitrombótico es recanalizar el vaso o prevenir la propagación del trombo dentro del sistema venoso cerebral y evitar el tromboembolismo pulmonar. Aunque el tratamiento anticoagulante ha sido controversial, ya que los infartos venosos suelen ser hemorrágicos. Un metaanálisis reciente de los escasos ensayos clínicos disponibles demuestra su utilidad en estos casos. Generalmente se utiliza heparina de bajo peso molecular y después se pasa a emplear inhibidores de la vitamina K por un periodo que varía entre 6 meses y 1 año, en dependencia del riesgo de recurrencia.

Existen varios reportes de casos y series cortas de trombólisis, con uroquinasa dentro del seno, en ocasiones combinada con la aspiración mecánica del trombo, pero este tratamiento, en estos momentos, está limitado a centros especializados y forma parte de protocolos de investigación.

Bibliografía

- Bladin, C. F., Cadilhac, D. A. (2014). Effect of telestroke on emergent stroke care and stroke outcomes. *Stroke*, 45 (6), pp. 1876-80.
- Gorelick, P. B. (2013). Primary and comprehensive stroke centers: history, value and certification criteria. *J Stroke*, 15 (2), pp. 78-89.
- Gutiérrez-Zúñiga, R., Fuentes, B. y Díez-Tejedor, E. (2019). Ictus isquémico. Infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Medicine*, 12 (70), pp. 4085-96. Recuperado de: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0304541219300022?token>
- Ip, H. L. y Liebeskind, D. S. (2014). The future of ischemic stroke: flow from prehospital neuroprotection to definitive reperfusion. *Interv Neurol*, 2 (3), pp. 105-17.
- Jeon, S.B, Koh, Y., Choi, H. A. y Lee, K. (2014). Critical care for patients with massive ischemic stroke. *J Stroke*, 16 (3), pp. 146-60.
- Miller, J., Kinni, H., Lewandowski, C., Nowak, R. y Levy, P. (2014). Management of hypertension in stroke. *Ann Emerg Med*, 64 (3), pp. 248-55.
- Pérez-Nellar, J. y Scherle-Matamoros, C. (2013). Sonothrombolysis in a case of occlusion of the middle cerebral artery secondary to an angiographic complication. *Rev Neurol*, Nov. 16, 57 (10), pp. 478-9.
- Pérez-Nellar, J., Scherle, C. y Roselló, H. (2012). Atención del ictus agudo. En: Rodríguez Silva, H. y Negrin, J. A, Editores. *Protocolización de la asistencia médica*. Editorial Ciencias Médicas: La Habana.
- Pérez-Nellar, J., Scherle-Matamoros, C., Roselló Silva, H. y Fernández Cue, L. (2011). La unidad de ictus modifica las características asistenciales de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir*, 1 (1), pp. 3-6.
- Pérez-Nellar, J., Scherle-Matamoros, C. y Roselló Silva, H. (2009). Unidad de ictus agudo. Un nuevo concepto asistencial. *Acta Médica*, 12.
- Pérez-Nellar, J., Scherle-Matamoros, C. y Roselló Silva, H. (2007). Admisión en la Unidad de ictus agudo de pacientes con enfermedades simuladoras de ictus. *Rev Cubana Med*, 46 (3).
- Pérez-Nellar, J., Scherle-Matamoros, C. y Roselló Silva, H. (2007). Trombosis venosa cerebral. *Rev Cubana Med*, 46 (4).
- Powers et al. (2018). *Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke*. Disponible en <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STR.0000000000000158>
- Sausser, K., Burke, J. F., Reeves, M. J., Barsan, W. G. y Levine, D. A. (2014). A systematic review and critical appraisal of quality measures for the emergency care of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med*, 64 (3), 235-44.
- Seners, P., Turc, G., Oppenheim, C. y Baron, J. C. (2014). Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Doi: 10.1136/jnnp-2014-308327.
- Zhang, J., Yang, Y., Sun, H. y Xing, Y. (2014). Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*, 2 (8), p. 81.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA

Dr. C. Armando Cacciatori Castro y Dr. C. Daniel Agustín Godoy

La historia antigua menciona patologías cerebrales como el ataque cerebrovascular y la epilepsia. *La Biblia* hace referencia a la probable afasia de Zacarías, cuando el ángel Gabriel le comunica que su esposa Isabel concebirá a un hijo, que será San Juan Bautista. Suetonio describe las crisis epilépticas padecidas por Cayo Julio César de la siguiente manera: “Dícese que su estatura era elevada, blanca la tez, bien conformados los miembros, cara redonda, ojos negros y vivos, salud robusta, aunque en sus últimos tiempos acometíanle repentinos desmayos y terrores nocturnos que le turbaban el sueño. Dos veces también experimentó ataques de epilepsia en el desempeño de sus cargos públicos” (Suetonio, 2010, p. 35).

Concepto

La hemorragia intracerebral espontánea (HICE) constituye uno de los procesos ictales de mayor gravedad. Es una variedad de ataque cerebral a menudo fatal. Si el paciente sobrevive al ictus, el hematoma desencadena en el parénquima cerebral una serie de eventos que llevan a la lesión secundaria y provocan déficits neurológicos severos. La hemorragia intracerebral espontánea no es estática, por el contrario, constituye un proceso de gran dinamismo. Es así que el aumento del tamaño del hematoma, la extensión intraventricular, el desarrollo del edema perifocal, el proceso inflamatorio y los mecanismos moleculares del daño celular, iniciados por los productos de degradación de la hemoglobina y el trombo, son factores a tener muy en cuenta como determinantes del desarrollo de la lesión cerebral definitiva.

La hemorragia intracerebral espontánea se define como la acumulación no traumática de sangre en el parénquima encefálico, que en ocasiones puede extenderse a los ventrículos o al espacio subaracnoideo. Representa la entidad más frecuente dentro del grupo de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (ACVH).

Algunos autores diferencian los términos hemorragia y hematoma: el primero se considera como la colección de sangre situada profundamente (ganglios de la base, tálamo), con pobre definición, que infiltra los planos vecinos y con frecuencia invade los ventrículos y espacios subaracnoideos, por lo que su evacuación es dificultosa o imposible (Fig. 88.1). El hematoma se describe como una colección de sangre bien circunscrita, que no invade planos vecinos y está localizada en el espacio (lóbulos cerebrales) cercano a la superficie cortical, lo que la hace susceptible de una evacuación quirúrgica; en algunas oportunidades la sangre puede ubicarse un poco más profunda (Fig. 88.2)

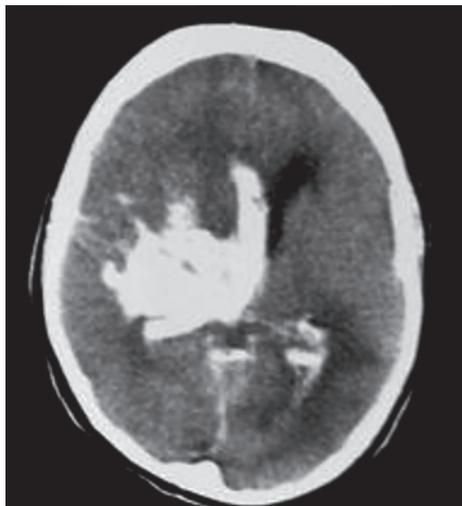


Fig. 88.1. Hemorragia intracerebral espontánea de topografía gangliobasal derecha en un paciente con trastorno de discrasia por una hepatopatía crónica difusa y que evolucionó a la muerte encefálica.

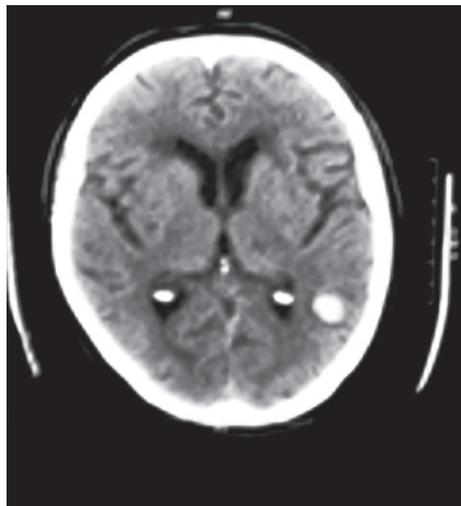


Fig. 88.2. Hemorragia intracerebral espontánea (hematoma) en un paciente hipertenso, topografiado en el *carrefour* temporo-parieto-occipital izquierdo.

Entre el 10-20 % de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos devienen en hemorragia intracerebral espontánea, cuya prevalencia anual estimada representa entre 10-15 casos/100 000 habitantes. La mortalidad de estos pacientes es elevada (50 % promedio). La mayoría de las muertes ocurren en la fase aguda del ictus. En cuanto a los factores de riesgo sobresale como el más preponderante la hipertensión arterial. Aproximadamente el 70 % de ellas se asocia con este principal factor de riesgo modificable, que también representa un riesgo relativo (RR), entre el 3,9-13,3. La incidencia de hemorragia cerebral en el hombre es igual o un poco más alta que en la mujer; de manera significativa resulta más elevada en las razas asiática y negra (en esta última debido tal vez a una mayor incidencia de hipertensión arterial).

En la actualidad ha cobrado prevalencia la hemorragia cerebral asociada al uso de anticoagulantes orales, como por ejemplo la warfarina y los nuevos compuestos: davigatran y rivaroxaban. El consumo excesivo de alcohol, la diabetes mellitus y la hipocolesterolemia también se han relacionado con el riesgo de sufrir una hemorragia intracerebral espontánea. La edad avanzada, la situación funcional previa, la localización (fundamentalmente en el tronco encefálico, el tálamo o los ganglios de la base), el volumen del hematoma (40-60 mL), la presencia de una hemorragia intraventricular, la anticoagulación y un grado avanzado de deterioro neurológico son los factores pronósticos más adversos. De ellos, el último destaca como el más determinante cuando es considerado de manera aislada.

En 1999 el Stroke Council of the American Heart Association publicó las guías para el tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea; plantean que ningún tratamiento médico o quirúrgico muestra de forma concluyente beneficio alguno. McKissock y colaboradores realizaron un estudio clínico comparativo donde contrapusieron las ventajas de los tratamientos quirúrgico y médico. El tratamiento conservador se ha recomendado en sentido general para

situaciones donde el efecto de masa no es significativo y la función neurológica se ha mantenido estable desde el inicio del cuadro. La conducta intervencionista se ha reservado para situaciones en las cuales la función neurológica se ha deteriorado o acompaña de un aumento del efecto de la masa.

Se puede concluir que, a pesar de la mejor comprensión de su fisiopatología, el tratamiento médico de la hemorragia intracerebral espontánea no va mucho más allá de un soporte vital y el control médico de la hipertensión intracraneal, asimismo las indicaciones del tratamiento quirúrgico están basadas en una evidencia científica bastante insuficiente.

Patogenia

La rotura de los vasos ocurre como consecuencia de los cambios estructurales que les van produciendo la hipertensión arterial u otros factores de riesgo, mientras que su localización guarda estrecha relación con los sitios de bifurcación de dichos vasos (en su mayoría perforantes), lugar de máximo sometimiento al estrés mecánico infligido por las cifras tensionales elevadas (Fig. 88.3).

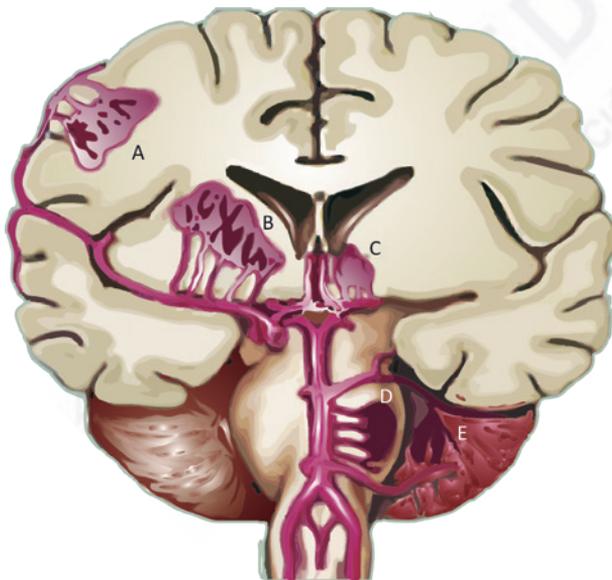


Fig. 88.3 Localización del sangrado cerebral espontáneo. A: Lobar. B: Ganglios de la base. C: Tálamo. D: Protuberancia. E: Cerebelo. Reproducido con permiso de Qureshi A. I. y colaboradores.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la hemorragia intracerebral espontánea hipertensiva se relaciona con el daño de las pequeñas arterias y arteriolas perforantes a causa de lesiones en el endotelio y la capa media que originan, en ocasiones, deformidades de la pared (identificadas como microaneurismas por algunos autores como Charcot y Bouchard) y la angiopatía fibrinoide e hialinizante hipertensiva. En los pacientes añosos, habitualmente no hipertensos, el sangrado se debe al daño vascular ocasionado por el depósito del material amiloideo (angiopatía amiloidea). Debe destacarse que los genotipos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ de la de la apolipoproteína E, relacionados con el depósito de material amiloideo en los vasos cerebrales, constituyen factores de riesgo para la rotura vascular en los ancianos.

Godoy y Paranhos (2014) identificaron las causas primarias y secundarias de la hemorragia intracerebral espontánea:

- Causas primarias: hipertensión y angiopatía amiloide.
- Causas secundarias: aneurisma, malformación vascular, neoplasias, coagulopatía, consumo de alcohol y drogas, infarto cerebral con transformación hemorrágica, trombosis de senos venosos duros, vasculitis/vasculopatía, enfermedad de Moyamoya, disección arterial, complicaciones en el embarazo (eclampsia y trombosis venosa), criptogénica u otras.

El desarrollo de los sangrados parece relacionarse más con la rotura de los vasos en la vecindad de las bifurcaciones que con la rotura de los microaneurismas, que podrían representar el daño de base sobre la pared de las arterias o la presencia en el espesor de esta de microsangrados. Los cambios mencionados afectan a las arterias lentículo- y talamoestriadas, así como a las de la sustancia blanca subcortical, el tronco y el cerebelo (Figs. 88.4 y 88.5) La localización de la hemorragia intracerebral espontánea hipertensiva refleja la afección de los vasos y es más frecuente en los ganglios basales, especialmente en el putamen y en la zona de las cápsulas interna y externa.

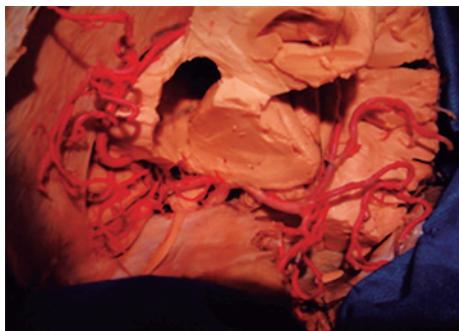


Fig. 88.4. Pieza anatómica que muestra a las arterias cerebral media y cerebral anterior con sus ramas perforantes y corticales desde la bifurcación de la carótida interna. Fuente: Archivo fotográfico de la Dra. Natalia Sorrenti.



Fig. 88.5. Pieza anatómica que muestra a las arterias vertebrales y basilar con sus ramas perforantes y circunferenciales largos, que irrigan el tronco cerebral y el cerebelo. Fuente: archivo fotográfico de la Dra. Natalia Sorrenti.

El 80 % de los hematomas se asientan encima del tentorio y el 20% en la zona infratentorial, (límite mesencéfalo-protuberancial y proximidad de los núcleos dentados del cerebelo) (Fig. 88.6). Los sitios de sangrado se distribuyen: ganglios de la base (35-45 %), lóbulos cerebrales (20-25 %), tálamo (10-15 %); cerebelo (5-10 %) y protuberancia (5 %). Jellinger registró en 11 series de hemorragia intracerebral espontánea hipertensiva un predominio de la localización del sangrado en la zona de los ganglios basales y en la sustancia blanca subcortical.

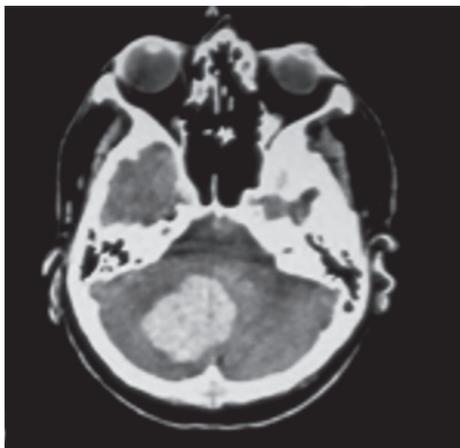


Fig. 88.6. Hemorragia intracerebral espontánea infratentorial que compromete el hemisferio cerebeloso derecho.

La hemorragia intraventricular (HIV) constituye una entidad nosológica bien definida que abarca aproximadamente del 3-10 % de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Cuando el sangrado está limitado al sistema ventricular se habla de hemorragia intraventricular primaria (30 %) y entre sus causas se destacan la hipertensión arterial, los aneurismas, las malformaciones arteriovenosas, los tumores del plexo coroideo, los cavernomas y el traumatismo de cráneo. Los pacientes con hemorragia intraventricular tienen bastante buen pronóstico y una mortalidad <20 % en la fase aguda de la enfermedad. Cuando la hemorragia intraventricular sobreviene por la expansión de un sangrado parenquimatoso o subaracnoideo se denomina secundaria. Su pronóstico resulta más grave y se reportan tasas de mortalidad que superan el 50 %, dependiendo del volumen del sangrado (Fig. 88.7).

Lesión primaria. Es la que ocurre inmediatamente después de la lesión y puede continuar su desarrollo durante las horas siguientes. Las consecuencias de este fenómeno serán lesiones funcionales o estructurales, reversibles e irreversibles, focales o difusas. Como se conoce, la sangre irrumpe desde el vaso lesionado en la tensión arterial sistólica, de manera que posee un gran efecto destructivo sobre las estructuras nerviosas, altera el equilibrio intracraneal, desencadena el aumento de las presiones locales, genera gradientes de presión interhemisféricos e intrahemisféricos, efecto de masa, desplazamiento de estructuras y distorsiones de la anatomía (Fig. 88.8).

La fase de formación del hematoma se desarrolla en el lapso de los 60 min posteriores a la rotura vascular. Microscópicamente, el daño primario se caracteriza por una lesión celular, laceraciones, desgarramiento y retracción de los axones, además de rotura y torsión vascular. La relevancia del daño primario radica en el hecho de que el volumen que alcanza el hematoma representa un predictor independiente de la morbilidad y mortalidad en la hemorragia intracerebral espontánea.

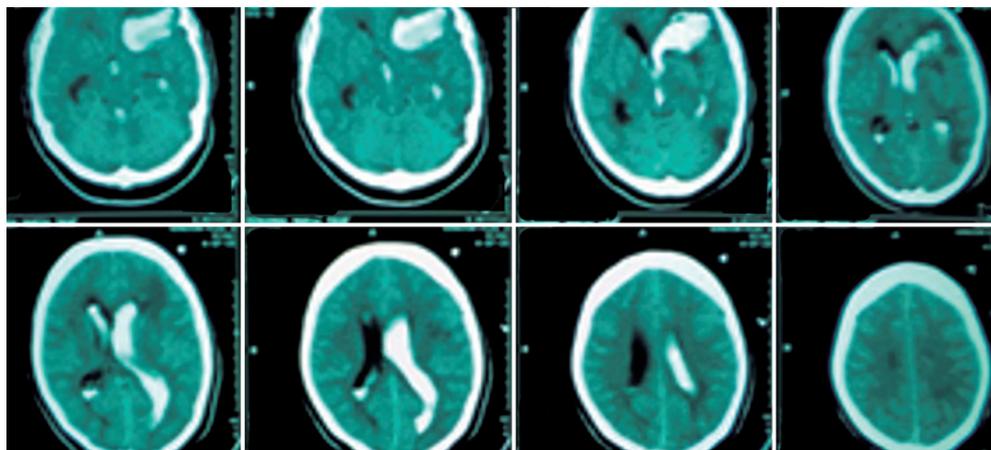


Fig. 88.7. Hemorragia intraventricular secundaria a un hematoma satélite por la rotura de un aneurisma en la arteria cerebral media izquierda. Se aprecia la evolución a la muerte encefálica.

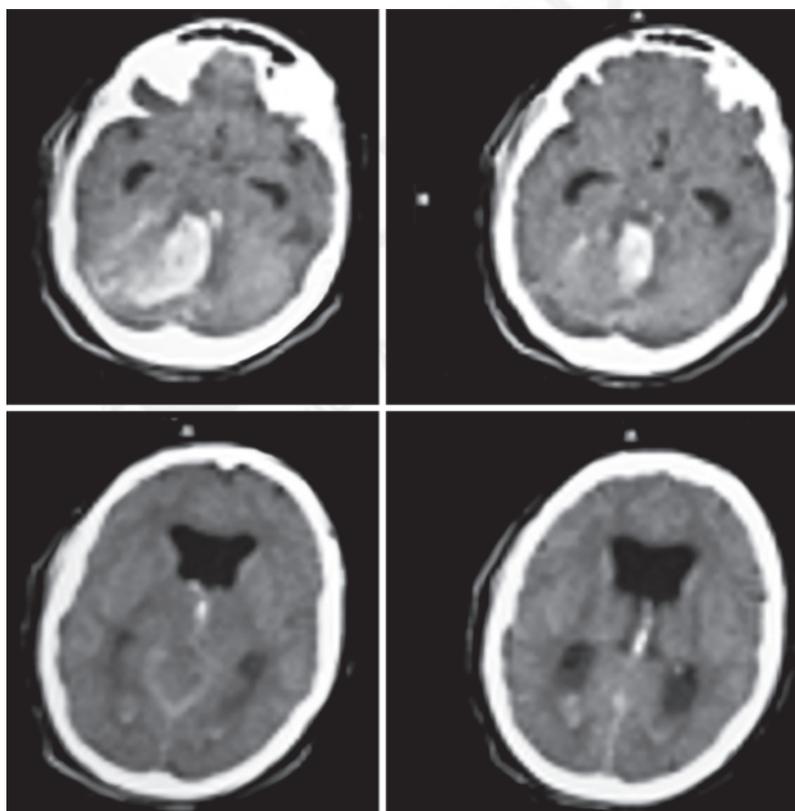


Fig. 88.8. Imagen topográfica que evidencia una hemorragia intracerebral espontánea infratentorial, donde se aprecia la distorsión arquitectural de las estructuras encefálicas y la evolución a la muerte encefálica.

Lesión secundaria. Corresponde a todas aquellas noxas capaces de agravar o perpetuar la lesión primaria. Pueden tener origen sistémico o intracraneal y aparecer en cualquier momento evolutivo. Debido a que la lesión primaria no tiene tratamiento específico, cobra importancia vital la prevención, la detección y la terapéutica de la lesión secundaria.

De acuerdo con los mecanismos de daño secundario las diferentes lesiones se consideran:

- Sistémicas: hipotensión arterial, hipoxia, hipercapnia e hipocapnia, hipertermia, hiperglucemia e hipoglucemia, anemia, hiponatremia e hipernatremia.
- Intracraneanas: hipertensión endocraneana, hematoma cerebral, edema cerebral, convulsiones, vasoespasma, hidrocefalia e infecciones del sistema nervioso central.

Cambios fisiopatológicos cerebrales

Luego de la hemorragia intracraneal se pueden producir una intracerebral espontánea y una intraventricular.

Hemorragia intracerebral espontánea. Ocurre el crecimiento del hematoma, cuando excede los 60 ml se asocia con un peor pronóstico. En muchos pacientes se detiene el sangrado de manera temprana después de la instalación de la hemorragia. Sin embargo, estudios recientes, tanto retro como prospectivos, han evaluado el crecimiento del hematoma después de su presentación inicial.

Biestro y sus colaboradores señalan que el resangrado ocurre, en el 20-46 % de los casos en las 3 h primeras, y en el 12 % más el primer día luego de iniciados los síntomas. Sugieren que el término resangrado probablemente no sea correcto y se trate de un sangrado continuo del sitio inicial o pequeñas hemorragias satélites en la periferia del coágulo. Los mecanismos precisos no son bien conocidos, pero el evento de resangrado puede ocurrir dentro de las primeras 24 h. Broderick y sus colaboradores evaluaron pacientes con hemorragia intracerebral espontánea mediante estudios tomográficos del cráneo (TAC) durante 10 años y encontraron que el sangrado puede continuar después de la primera hora del evento inicial. Reconocieron que el crecimiento temprano del hematoma se asociaba con el deterioro neurológico precoz. Una revisión de 627 casos (Fujii y colaboradores) reportó, a partir del empleo del escáner tomográfico, el crecimiento del hematoma en el 14 % de los pacientes dentro de las 24 h del ingreso en el centro asistencial.

El crecimiento de la hemorragia intracerebral espontánea se define como un aumento del 50 % de su tamaño en volumen o el aumento de 20 cm³.

Cinco factores se asociaron a ese crecimiento:

- Ingreso en el hospital después de la aparición de los síntomas.
- Alto consumo de alcohol.
- Nivel bajo de conciencia.
- Forma irregular del hematoma.
- Niveles bajos de fibrinógeno.

Kazui y sus colaboradores utilizaron un análisis de regresión logística múltiple en 186 pacientes con hemorragia intracerebral espontánea, buscaban identificar los factores relacionados con el riesgo del incremento del hematoma. El criterio para el incremento del hematoma fue un aumento del 40 % de su tamaño en la tomografía axial computarizada o de 12,5 cm³. El 22 % de los pacientes tuvieron un crecimiento de su hematoma. Un intervalo de tiempo largo entre el inicio de los síntomas y la primera tomografía axial computarizada, además de un volumen pequeño del hematoma (<25 cm³), reduce bastante el riesgo de la ampliación del hematoma.

Otro reporte de Kazui y sus colaboradores mostró, sin embargo, que el crecimiento del hematoma fue común en la etapa hiperaguda, 17 % de los crecimientos de los hematomas ocurren después de las 6 h de inicio de los síntomas. Estos mismos autores encontraron que el crecimiento después de las 24 h fue raro y la repetición temprana de la tomografía axial computarizada pudo incrementar la tasa de detección del crecimiento. Es recomendable la repetición de la tomografía a las 24 h del ingreso en el centro asistencial (Tabla 88.1).

Tabla 88.1. Relación de estudios que demuestran los factores de riesgo asociados al crecimiento de la hemorragia intracerebral espontánea. Fuente: Cueli, G. y Camputaro L. A., 2010, pp. 445 -51.

Estudios retrospectivos		Estudio prospectivo
Kazui y colaboradores, 1997	Fujil y colaboradores, 1998	Silva y colaboradores, 2005
Antecedentes de infarto cerebral	Admisión inmediata cuando comienzan los síntomas	Leucocitosis
Hepatopatía	Alcoholismo grave	Fibrinogenemia
Glucemia >141 mg/dL con tensión arterial sistólica >200 mmHg	Hematomas de bordes irregulares	Trombocitopenia
HgbAtc >5,1 % con tensión arterial sistólica >200 mmHg	Depresión del nivel de la conciencia	Volcado ventricular
	Fibrinogenemia	Interleucina-6 >19,6 µg/mL
		M-metaloproteinasa-9 >153,3 µg/mL
		Fibronectina celular > 8,8 µg/mL

Activación de la cascada de la coagulación y retracción del coágulo. La cascada de la coagulación se activa en el momento que la sangre entra en contacto con el parénquima cerebral. Tan pronto como el hematoma se forma, la retracción del coágulo se inicia y se mantiene por algunas horas. Después de completarse la retracción del coágulo, el hematocrito del hematoma es de aproximadamente el 90 %, mientras que el de la sangre entera es la mitad.

Glóbulos rojos y hemoglobina. Los hematíes dentro del coágulo mantienen su forma bicóncava normal por pocos días después de la hemorragia intracerebral espontánea. Luego pierden su forma normal y se lisan. Tras la rotura de los hematíes, la hemoglobina se degrada en diferentes formas, incluyendo oxihemoglobina, desoxihemoglobina y metahemoglobina. Inmediatamente después de producirse la hemorragia, aparece la oxihemoglobina debido a que la sangre está bien oxigenada. La lisis ocurre entre los 5-10 días posteriores al sangrado en los humanos. El mecanismo por el cual se produce la lisis es todavía desconocido. Sin embargo, la depleción de las reservas de energía intracelular o la formación de un complejo atacante de membrana (MAC), producido después de la activación de la cascada del complemento puede provocar la lisis de los glóbulos rojos. Las células comienzan a lisarse cuando se depleccionan las reservas de energía. Estas células son removidas por fagocitos. Estudios recientes han demostrado que la infusión intracerebral de hemoglobina y sus productos de degradación (hierro y bilirrubina) causan la formación de un edema cerebral dentro de las 24 h. De manera experimental, la administración de una dosis elevada de deferoxamina, agente quelante del hierro, atenúa el edema cerebral inducido por la hemoglobina.

Edema cerebral. Se desarrolla dentro de los primeros minutos tras producirse una hemorragia intracerebral espontánea. Presenta su pico máximo algunos días más tarde. Este tipo de edema puede elevar la presión intracraneal, causar la herniación cerebral y la muerte. La formación del edema es variable en los seres humanos, depende de la localización y el tamaño del coágulo. La tomografía axial computarizada precoz demuestra que el edema perihematoma se

desarrolla dentro de las 3 h del inicio de los síntomas en la mayoría de los pacientes y alcanza su máximo avance entre los 10-20 días después del ictus. Autores como Godoy y sus colaboradores señalan que la fase superior de edema se alcanza alrededor del tercer día. El edema cerebral alrededor del hematoma se observa comúnmente durante las fases aguda y subaguda, contribuye a los peores resultados. A pesar de que no están bien esclarecidos todos los mecanismos de formación del edema, algunos son responsables de su desarrollo, se incluyen las alteraciones de la presión hidrostática durante la formación del hematoma y la retracción del coágulo, la activación de la cascada de coagulación, la lisis de los glóbulos rojos y la toxicidad de la hemoglobina, la activación del complemento, el efecto de masa, la isquemia secundaria perihematoma, la lesión cerebral por reperfusión y, finalmente, la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE). La forma más severa del edema se localiza alrededor del coágulo en la sustancia blanca, es de tipo vasogénica y la provoca el aumento de la permeabilidad de la barrera.

Necrosis y apoptosis. El sangrado perivascular alrededor del coágulo se torna visible microscópicamente algunas horas después del ictus. Las petequias pueden observarse alrededor del hematoma. El tejido cerebral necrosado aparece adyacente al hematoma dentro de las 6 h posteriores al evento. La lesión devenida en necrosis puede ser el resultado de fuerzas mecánicas durante la formación del hematoma o de la toxicidad química de los componentes del coágulo. La apoptosis también puede ocurrir en el tejido cerebral adyacente a la hemorragia.

Flujo sanguíneo y metabolismo cerebral. Después de la hemorragia intracerebral espontánea, el flujo sanguíneo cerebral se modifica y sigue un perfil temporal con 3 fases (Fig. 88.9):

- Fase I. Comprende las primeras 48 h. La reducción del flujo sigue al descenso del metabolismo cerebral. Este periodo se conoce como fase de hibernación.
- Fase II o de reperfusión. Periodo que se extiende desde segundo día hasta el final de la segunda semana. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el metabolismo tienen un comportamiento heterogéneo, con áreas de perfusión disminuida, normal o elevada.
- Fase III o de normalización. A los 15 días del sangrado, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo se normalizan excepto en el sitio de la hemorragia.

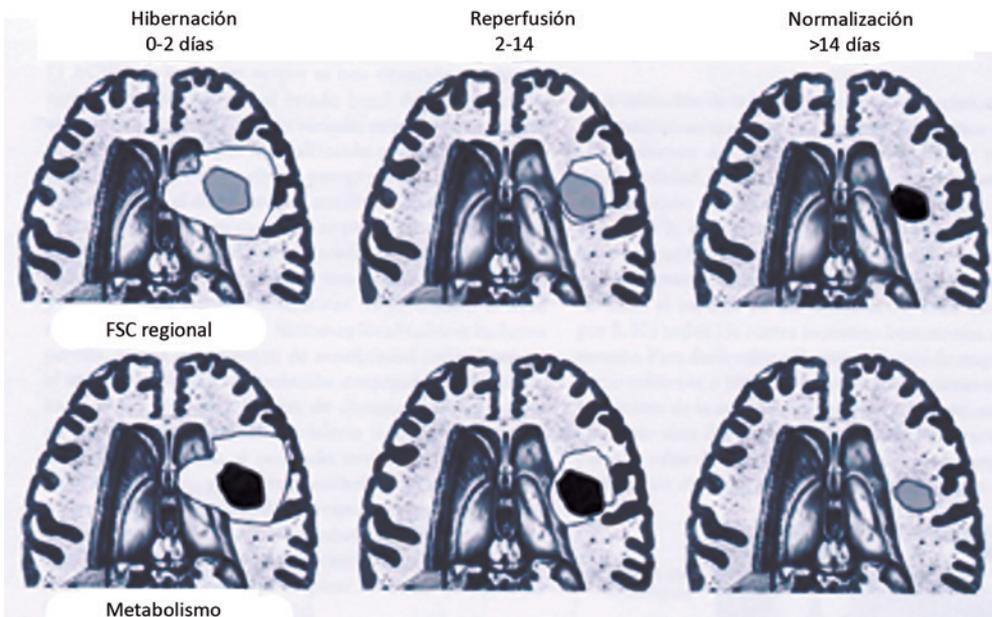


Fig. 88.9. Flujo sanguíneo cerebral y metabolismo en la hemorragia intracerebral espontánea. Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

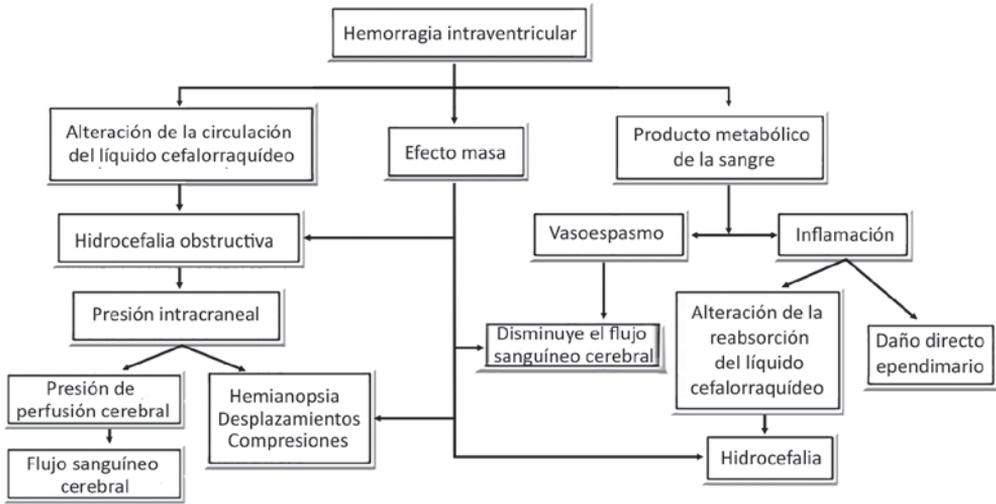


Fig. 88.11. Fisiopatología de la hemorragia intraventricular. Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

Cuadro clínico

La clínica típica de la hemorragia intracerebral espontánea se caracteriza por la aparición brusca de un déficit neurológico acompañado de cefaleas, náuseas, vómitos y disminución del nivel de conciencia. La semiología de este accidente cerebrovascular es muy variada y la determina sobre todo la localización y magnitud del sangrado. No existe un cuadro clínico patognomónico y siempre es necesario para el diagnóstico auxiliarse de la neuroimagen. El 72 % de todas las hemorragias intracerebrales espontáneas se presentan en el coma, el 60 % de los pacientes no comatosos muestran hemiplejía y el 43 % alteraciones del lenguaje. El 60 % de los afectados sufre cefaleas antes, durante o después de la instauración del déficit neurológico, ese hecho ayuda a diferenciar esta forma de ictus del isquémico. El déficit neurológico resulta progresivo entre el 50-60 % de los pacientes, en la mayoría de ellos debido al crecimiento del hematoma en más del 33 % de su volumen. Se ha reportado en el 26 % de los pacientes dicho aumento en la primera hora y en el 12 % adicional entre la primera y la vigésima hora. Este crecimiento puede verse agravado por la hipertensión arterial (casi siempre presente) o por los trastornos de la coagulación. Es aconsejable emplear la escala de coma de Glasgow en la evaluación inicial. Desde el punto de vista topográfico, las hemorragias intracerebrales espontáneas se dividen en supratentoriales y de la fosa posterior (tal como se ha señalado en la sección sobre patogenia).

Dentro de las hemorragias supratentoriales se distinguen las gangliobasales, pueden ser putaminales, talámicas, de la cabeza del núcleo caudado y totales (Fig. 88.12). Las lobares, que involucran a los distintos lóbulos y sus manifestaciones clínicas dependen de su volumen y localización: frontales, temporales, parietales, occipitales y tétoro-parieto-occipitales (Fig. 88.13). Se describen como hemorragias de la fosa posterior las cerebelosas y las del tronco cerebral (pontinas, mesencefálicas y ponto-mesencefálicas).

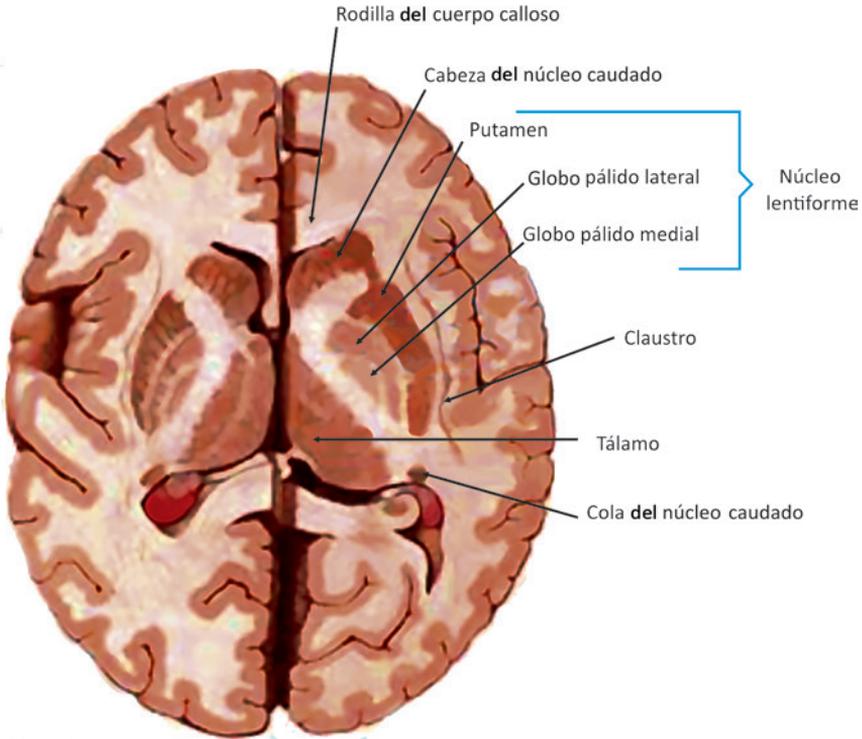


Fig. 88.12. Disposición de los núcleos grises de la base donde puede topografiarse la hemorragia intracerebral espontánea supratentorial.

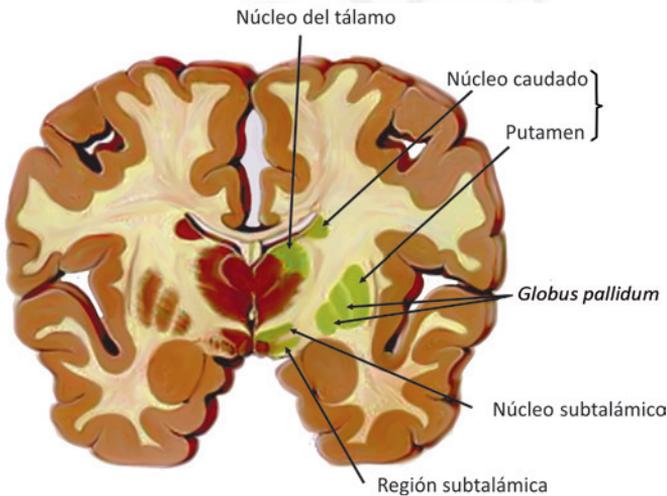


Fig. 88.13. Disposición de los núcleos grises de la base (corte coronal) donde puede topografiarse la hemorragia intracerebral espontánea supratentorial.

Hemorragia cerebral putaminal. Es la más frecuente (un tercio del total). Sus manifestaciones clínicas dependen en esencia de su tamaño y de las estructuras lesionadas durante la progresión de la hemorragia. La de pequeño tamaño se puede presentar como un síndrome lacunar (motor, sensitivo o sensitivo-motor). Las de mayor tamaño producen síntomas de hipertensión intracraneal, desviación óculo-cefálica hacia el lado de la lesión, hemianopsia homónima y afasia o agnosia. Esto último depende, respectivamente, de si la hemorragia ocurre a la izquierda o a la derecha del cerebro en el sujeto diestro.

Hemorragia talámica. Puede ser pequeña y manifestarse solo en un síndrome lacunar. Los trastornos sensitivos son más frecuentes que los motores y pueden consistir en una alteración de todos los tipos de sensibilidad o de algunas de sus formas. Las hemorragias talámicas anteriores que se extienden hacia adentro afectan la cápsula interna y producen una hemiparesia o hemiplejía contralateral. La extensión de la hemorragia hacia el subtálamo y el mesencéfalo determina la lesión del complejo nuclear del tercer par craneano y de la lámina cuadrigeminal, ya sea por invasión directa o por hidrocefalia.

Hemorragia de la cabeza del núcleo caudado. Representa el 5 % de las hemorragias intracerebrales espontáneas. Puede extenderse hacia el parénquima cerebral o con mayor frecuencia hacia la línea media, abriéndose en el ventrículo lateral. Sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de las producidas en la hemorragia subaracnoidea (HSA).

Hemorragia del cerebelo. Se localiza con gran frecuencia en la zona del núcleo dentado, debido a que las ramas involucradas en el sangrado pertenecen a la arteria cerebelosa superior. Las manifestaciones clínicas de esta hemorragia son características: cefalea occipital, vómitos, vértigos y ataxia. Durante el examen físico se presenta un síndrome cerebeloso hemisférico del lado de la hemorragia, acompañado por lo general de un síndrome cerebeloso vermiano menos intenso. El pronóstico está determinado por su volumen, si este supera los 3 cm de diámetro es grave, debido a que puede producir hidrocefalia y lesión del tronco cerebral.

Hemorragia de protuberancia. Se trata de la aparición brusca de coma o de mutismo, pupilas puntiformes, oftalmoplejía con respuestas oculo-vestibulares ausentes o alteradas, tetraplejía, respiración irregular e hipertermia. La hemorragia de menor tamaño, que no afecta los centros vegetativos, puede permitir la supervivencia pero en condiciones muy deficitarias, como el *locked-in syndrome* o seudocomas.

Hemorragia frontal. Se manifiesta por la hemiparesia en general con predominio crural, cefalea frontal, abulia, desviación oculocefálica hacia el lado de la lesión y afasia en las lesiones a la izquierda del cerebro.

Hemorragia parietal. Puede producir déficit sensitivo, trastorno del campo visual y alteraciones de las praxias y del esquema corporal.

Hemorragia temporal. Se puede manifestar por déficit del campo visual, afasia de Wernicke y síndrome confusional, dependiendo del lado en el que se asiente la lesión.

Hemorragia occipital o parieto-témporo-occipital. Puede manifestarse con hemianopsia homónima contralateral y dolor orbitario ipsilateral.

Los exámenes complementarios orientados en los casos de hemorragias son:

- Los de laboratorio. Comprenden todos los exámenes de valoración general del paciente: hemograma, ionograma, glicemia, crisis sanguínea, azoemia, creatininemia, enzimograma cardíaco y proteína C reactiva.
- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma y ecocardiograma.
- Punción lumbar en casos seleccionados.

Diagnóstico por imágenes

El diagnóstico por imágenes resulta clave para la evaluación y la toma de decisiones. Además de confirmar la presencia del sangrado, la tomografía axial computarizada de cráneo sin contraste o la resonancia nuclear magnética (RNM), aportan información acerca de la localización de la hemorragia intracerebral espontánea y su volumen, la presencia de una hidrocefalia, sobre el volcado ventricular, los desplazamientos de las estructuras de la línea media y el estado de las cisternas basales.

Las guías norteamericanas y europeas recomiendan lo siguiente:

- Según la American Heart Association (2015): “La tomografía axial computarizada es el procedimiento de elección en la evaluación inicial de la hemorragia intracerebral espontánea” (nivel de evidencia I, recomendación grado A).
- De acuerdo con la Iniciativa Europea (2006): “La sensibilidad para detectar la hemorragia intracerebral en fase aguda es similar entre la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (T2). Sin embargo, durante la TAC el monitoreo del paciente es más fácil y el tiempo empleado es menor” (recomendación grado A).

La densidad en la tomografía axial computarizada es determinada casi de forma exclusiva por el hematocrito del hematoma:

- Hemorragia aguda. La hiperdensidad oscila entre 150-250 unidades de Hounsfield (UH) con efecto de masa. La densidad disminuye aproximadamente 1,5 UH por día.
- Hemorragia hiperaguda. Aparece una hipodensidad perifocal (edema vasogénico) porque el coágulo sanguíneo no ha sido aún absorbido. Se manifiesta el refuerzo anular después de 2 días.

La localización de la hemorragia intracerebral espontánea, sus características y relaciones anatómicas ayudan a establecer el diagnóstico etiológico. El volumen del hematoma es un predictor importante de mortalidad. Existen varias formas para calcularlo, pero la fórmula más utilizada y difundida es: $A \cdot B \cdot C : 2$. Donde A es el diámetro mayor de la hemorragia, B es el diámetro perpendicular y C es el número de cortes en los que aparece la hemorragia dividido por su espesor. Todo dividido entre 2. Esta fórmula, conocida como la del Elipsoide, puede llegar a sobreestimar el tamaño del hematoma cerebral. Por su parte, la llamada fórmula de corrección de Kothari se ajusta más al tamaño real, no incluye en la sumatoria de los valores, que darán el valor final de C, aquellos cortes en los que el tamaño del hematoma sea <25 %, comparado con el de mayor tamaño (tomado como referente 100 %). En estos casos, si es del 75 % o mayor, se le otorga el valor de 1; de 25 a 75 % se le otorga 0,5; y si es de 25 % o menos no se debe contar (Fig. 88.14).

La resonancia magnética es tan sensible como la tomografía axial computarizada para detectar la hemorragia, aunque existen situaciones particulares en las que no puede realizarse (personas con marcapasos o prótesis metálicas), resulta útil en aquellos individuos obesos mórbidos, quienes por su peso no pueden ser admitidos en un tomógrafo. Posee especial utilidad en el diagnóstico de la hemorragia intracerebral espontánea por su capacidad para determinar la edad evolutiva del hematoma y la presencia de lesiones subyacentes, como tumores o malformaciones vasculares, ya que es altamente sensible para detectarlos (Fig. 88.15).

En el seguimiento de la hemorragia intracerebral espontánea, el Doppler transcraneal (DTC) constituye un método auxiliar muy importante en el neuromonitoreo. Permite el estudio de las velocidades del flujo sanguíneo cerebral, pues a partir de sus hallazgos se pueden inferir datos acerca de la hemodinamia cerebral que podrán ser utilizados en la toma de decisiones terapéuticas por el equipo asistencial. Consiste en un método sencillo, su interpretación depende de la persona que lo haga (operador dependiente); se puede realizar al lado de la cama del paciente y repetirse las veces que se considere necesario.

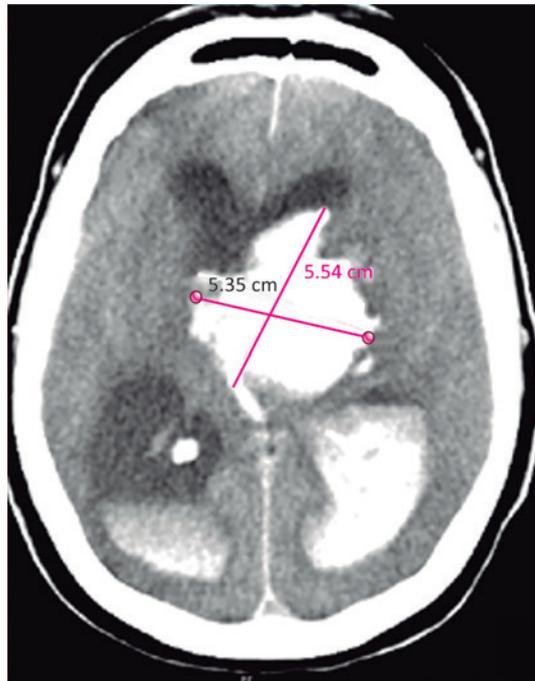


Fig. 88.14. Imagen correspondiente a la hemorragia intracerebral espontánea de localización ganglio-basal izquierda, con volcado ventricular y prolongación al tronco cerebral.

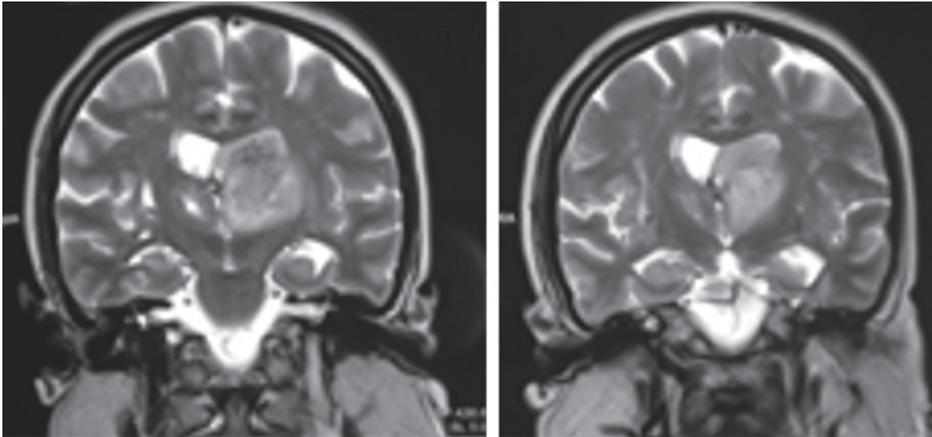


Fig. 88.15. Imágenes obtenidas por resonancia magnética de una hemorragia intracerebral espontánea de topografía ganglio basal interna izquierda realizada a una paciente con obesidad mórbida.

A través de la interpretación de la curva desplegada en la pantalla del Doppler transcraneal, de los valores de las velocidades medias de las arterias insonadas y de los índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR), se podrá presumir la existencia de la hemorragia intracerebral, la inminencia del enclavamiento cerebral y, en caso de concretarse este último podrá hacerse el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral que acompaña a la muerte encefálica.

El estudio con el Doppler transcraneal en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral espontánea ganglio basal o lobar fronto-temporal, al insonar la arteria cerebral media

(Fig. 88.16) ipsilateral a la lesión, puede mostrar la existencia de un flujo continuo con la caída pronunciada de la fase diastólica de la curva, además de asociar valores descendidos de las velocidades medias arteriales con el aumento del índice de pulsatilidad, todo lo cual es compatible con un incremento de la presión intracraneal.

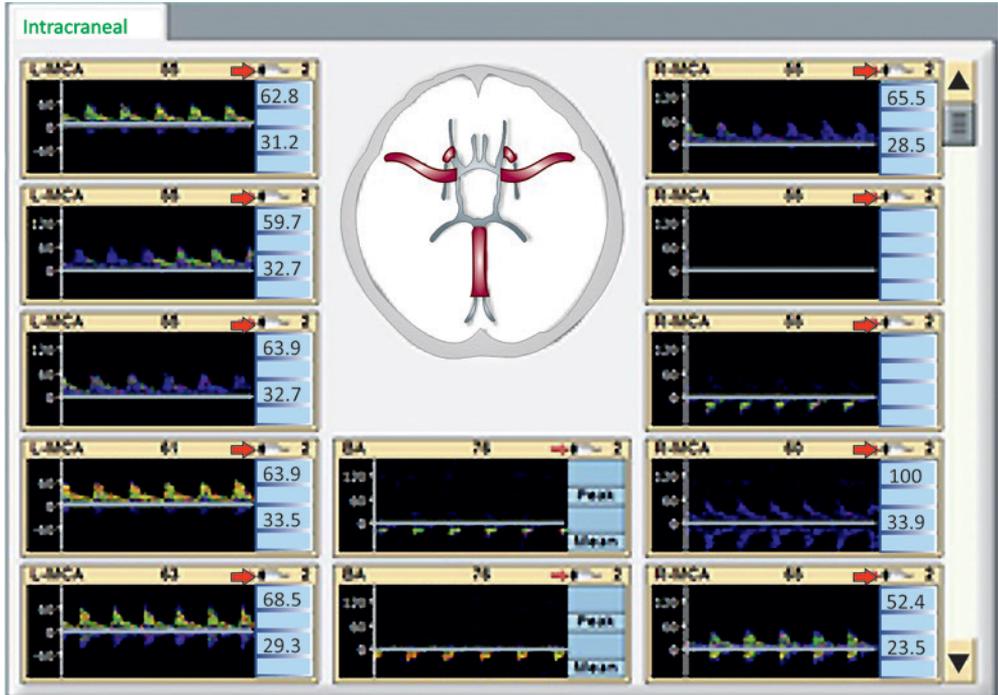


Fig. 88.16. Estudio con Doppler transcranial que muestra, en la insonación de las arterias cerebral media y basilar, imágenes compatibles con los patrones de alta resistencia en la hemorragia intracerebral espontánea.

De producirse un enclavamiento cerebral, se podrá observar un patrón de parada circulatoria cerebral que acompaña a la muerte encefálica (Figs 88.17 y 88.18).

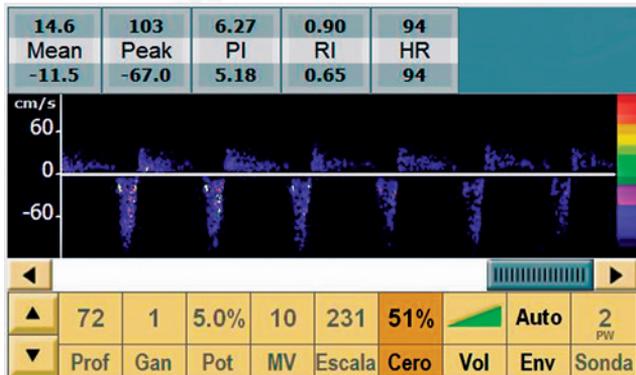


Fig. 88.17. Estudio con Doppler transcranial que evidencia, en la insonación de la arteria basilar, un flujo diastólico invertido correspondiente a la parada circulatoria cerebral en un paciente con hemorragia intracerebral espontánea.

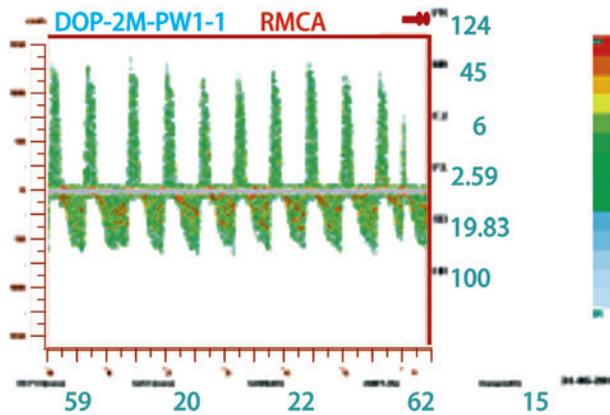


Fig. 88. 18. Estudio con Doppler transcraneal que muestra un patrón de parada circulatoria cerebral (flujo diastólico invertido) en la insonación de la arteria cerebral media derecha.

Por las razones expuestas, una unidad de cuidados intensivos especializada en la atención del paciente neurocrítico debe contar con un equipo de Doppler transcraneal. En el caso particular de la hemorragia intracerebral espontánea, los hallazgos del estudio condicionarán, sin duda, las medidas terapéuticas, ya sean médicas o intervencionistas. Estas últimas abarcan un espectro que va desde la colocación de un sensor para monitoreo de la presión intracraneal hasta la realización de una evacuación de la hemorragia intracerebral espontánea y la craniectomía descompresora (DECA).

Pronóstico y escalas de valoración

Se han creado una serie de escalas de utilidad práctica para la evaluación clínica de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea e intraventricular, así como para el establecimiento de un pronóstico. En el caso de producirse la hemorragia, se emplea sobre todo el *ICH score*, que cuenta con variables clínicas y tomográficas, las cuales expresan con mayor puntaje una alta mortalidad a los 30 días del evento (Tabla 88.2).

Tabla 88.2. Escala de evaluación y pronóstico (*ICH score*)

Variable	Puntuación
Escala de Glasgow	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen del hematoma (cm3)	
>30	1
<30	0
Volcado ventricular	
Sí	1
No	0

Tabla 88.2. Continuación

Variable	Puntuación
Hemorragia intratentorial	
Sí	1
No	0
Edad (años)	
>80	1
<80	0
Puntuación total	0-6

Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

Cuando se produce una hemorragia intraventricular cobra relevancia la determinación del volcado ventricular por dos razones: el volcado constituye un predictor independiente de mortalidad y cuantificarlo es importante para guiar la terapéutica con la escala de Graeb (Tabla 88.3).

Tabla 88.3. Puntuación de acuerdo con hallazgos imagenológicos en la hemorragia intraventricular. Escala de Graeb

Hallazgos radiológicos	Puntuación
Cuarto ventrículo	
Con sangre	1
Dilatado y con sangre	2
Tercer ventrículo	
Con sangre	1
Dilatado y con sangre	2
Por cada ventrículo lateral	
Con sangre incipiente	1
<1/2 de sangre	2
>1/2 de sangre	3
Con sangre y dilatado	4

Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

Tratamiento

El tratamiento de la hemorragia intracerebral espontánea es de tipo interdisciplinario, donde participa el médico intensivista, quien requerirá el apoyo del neurocirujano en ciertas situaciones. Resulta beneficioso para los ingresados en una unidad de cuidados intensivos especializada en enfermos neurocríticos que cuente con los recursos necesarios para la realización del neuromonitoreo multimodal (que incluye el monitoreo de presión intracraneal, la disponibilidad del Doppler transcraneal las 24 h y la posibilidad de medir la presión tisular del oxígeno).

Como toda emergencia médica, el cuidado inicial se basa en el ABC: control de la vía aérea y el logro de la ventilación, la oxigenación y el estado hemodinámico adecuado. Posteriormente se realiza un examen neurológico tomando en cuenta la puntuación que indica la escala de coma de Glasgow y se evalúa la forma, el tamaño y la reactividad de las pupilas.

Se pone especial énfasis en evitar todas aquellas noxas que puedan devenir en lesión secundaria. Lograda la estabilización inicial, se coordina la realización de la tomografía axial computarizada del cráneo, la cual proporciona la información necesaria acerca del accidente cerebrovascular. Se debe estimar como premisa no trasladar a pacientes inestables para realizarles estudios complementarios.

De acuerdo con los hallazgos imagenológicos, y siempre en consenso con el neurocirujano, se decide el destino del paciente: la unidad de cuidados intensivos (UCI) o el salón de operaciones si lo amerita, para luego continuar su evolución en la UCI (Fig. 88.19).

El tratamiento del paciente con una hemorragia intracerebral espontánea ingresado en la unidad de cuidados intensivos requiere los cuidados generales inherentes a todo enfermo crítico. Entre estos cuidados destacan: la hidratación, la sedación y la analgesia continua, la profilaxis del sangrado digestivo, la prevención de las lesiones de apoyo, la tromبوبrofilaxis a través del empleo de compresores neumáticos en los miembros inferiores, el cuidado ocular y la colaboración del médico fisiatra para ir planificando una fisioterapia lo más precoz posible, una vez sorteados los momentos de mayor gravedad.

En cuanto al tipo de solución hidroelectrolítica a aportar, se aconseja el empleo de soluciones isotónicas de cloruro de sodio al 0,9 % o las ligeramente hipertónicas al 3,5 %, las cuales se ajustan según los hallazgos y las necesidades del enfermo. Están prohibidas las soluciones hipotónicas, como las dextrosadas o el suero de ringer lactato, pues favorecen el desarrollo o la agravación del edema cerebral, promueven la síntesis de neurotóxicos como el glutamato, generan acidosis tisular local, todo lo cual conduce al aumento de la presión intracraneal.

Se posiciona la cabecera de la cama a 30° de la horizontal neutra, sin flexoextensión anteroposterior ni lateral. Esto favorece el drenaje venoso, la redistribución del líquido cefalorraquídeo y disminuye la posibilidad de microaspiraciones. Igualmente adquiere gran importancia el mantenimiento de la homeostasis corporal con énfasis en el logro de las seis normalidades (6 N) (Fig. 88.20).

Será premisa del manejo terapéutico evitar la hipoxemia y las oscilaciones en más y en menos de la presión arterial de dióxido de carbono (paCO_2).

Para indicar la intubación orotraqueal y la conexión a la asistencia respiratoria mecánica (ARM) se consideran las siguientes condiciones:

- Escala de coma de Glasgow ≤ 8 .
- Deterioro neurológico definido por la caída de 2 o más puntos en la escala de coma de Glasgow.
- Hipertensión intracraneal.
- Insuficiencia respiratoria.
- Patrones ventilatorios anormales.
- Incapacidad para lograr la normoxemia y la normocapnia a pesar de las medidas terapéuticas.

Existen varias medidas específicas:

- Control de la glicemia. Tanto la hipo como la hiperglicemia se asocian al daño neuronal, de manera que el control estricto de los valores de la glicemia aportará beneficios en la atención del enfermo con una hemorragia intracerebral espontánea. Hay que recordar que la insulina tiene efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. Se sugiere el monitoreo de la glicemia en forma seriada y manejar, con el aporte de insulina cristalina, los niveles >150 g/L.
- Control de las convulsiones. La actividad comicial constituye uno de los mecanismos de daño secundario en toda lesión neurológica. En la hemorragia intracerebral espontánea esta incidencia varía entre el 5-28 %. Los criterios sobre el papel profiláctico de la medicación anti-convulsiva continúan generando controversia, aunque hasta este momento el uso de drogas antiepilépticas en la prevención primaria de las convulsiones en adultos con hemorragia cerebral espontánea no se ha asociado con la mejoría de la función neurológica (Angriman *et al*, 2019).

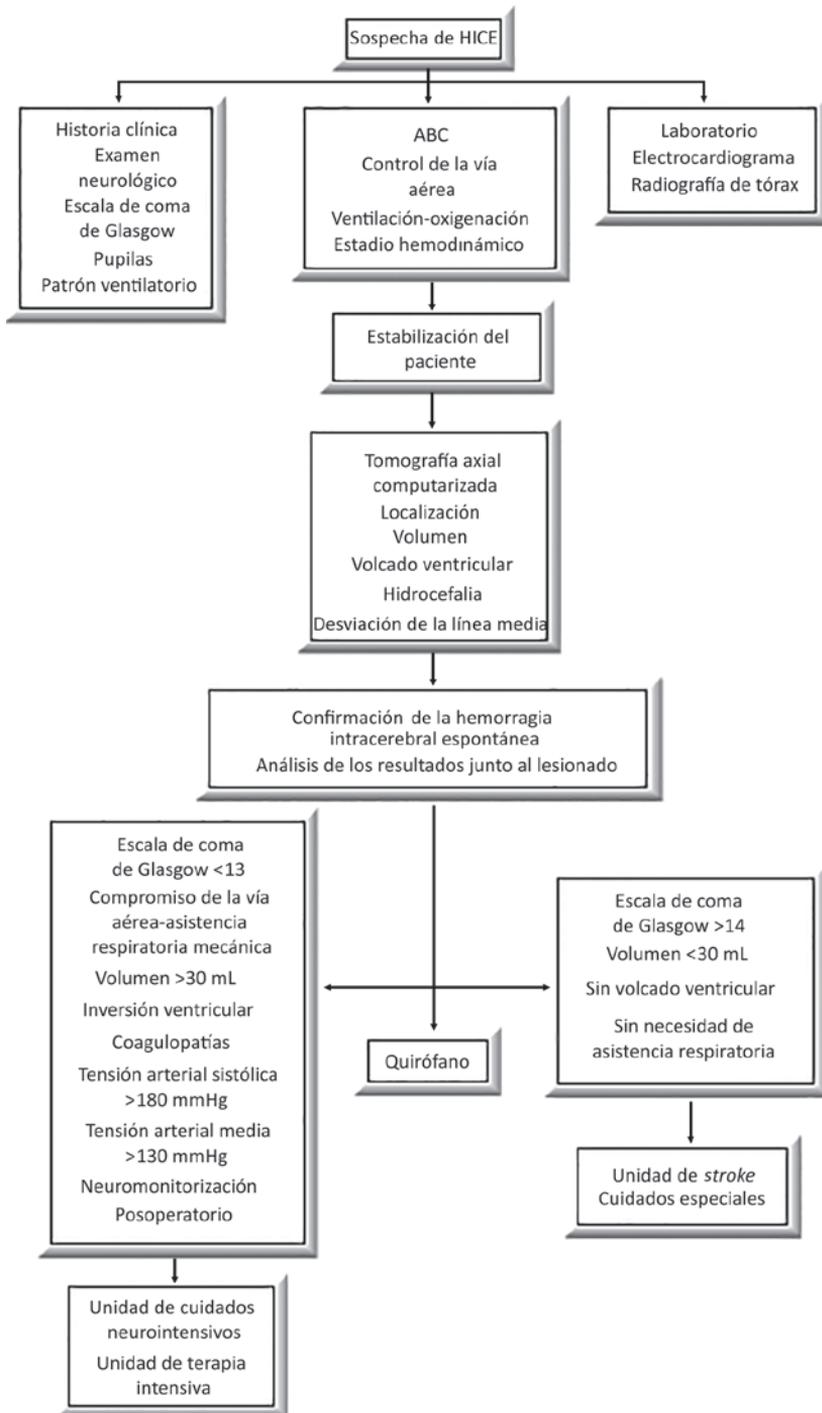


Fig. 88.19. Algoritmo para la atención inicial de la hemorragia intracerebral espontánea. Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

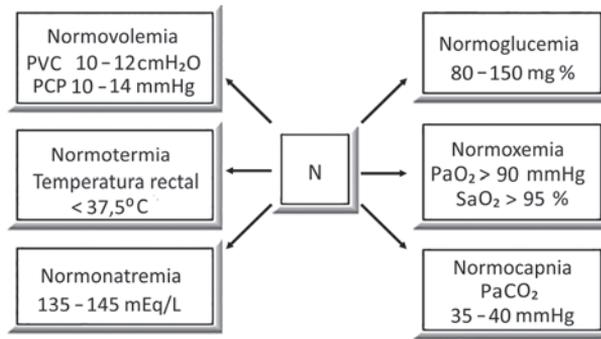


Fig. 88.20. Control de las 6 N en la unidad de cuidados intensivos.

Se considera el uso de anticonvulsivantes en las siguientes situaciones:

- Convulsiones de inicio o como forma de presentación de la hemorragia intracerebral espontánea.
- Antecedentes de epilepsia o convulsiones previas.
- Hemorragias lobares o con extensión a la corteza cerebral.
- Posoperatorio.
- Paciente en tratamiento con anticomiciales.

En Argentina y Uruguay se sigue empleando el diazepam como droga de primera línea para el tratamiento de la crisis convulsiva, en dosis de 10 mg i.v. administradas a razón de 2 mg/min, cantidad que se puede reiterar y completarse el total de la dosis con 20 mg i.v. Otros autores recomiendan el empleo de lorazepam, en dosis de 0,1 mg/kg i.v.

A continuación, tanto del diazepam como del lorazepam, se inicia la administración de difenilhidantoína, en dosis de carga (15 mg/kg i.v.) y luego a razón de 125 mg c/8 h mantenidos por vía i.v. Debe administrarse por acceso venoso central y no por vía periférica debido al riesgo de flebitis química (clase I, nivel de evidencia B).

Manejo de la presión arterial. Se trata de un tópico que ha generado controversias. En la mayoría de los estudios se sugiere el mantenimiento de los niveles de la tensión arterial en el rango de 140-180 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS) y de 90-100 mmHg para la diastólica. La base fisiopatológica que sustenta el manejo de la hipertensión arterial en la fase aguda de la hemorragia intracerebral espontánea es la asociación entre hipertensión arterial, la expansión del hematoma y el desarrollo del edema cerebral. Trabajos recientes sustentan que el mantenimiento de las cifras de presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg no comprometería el flujo sanguíneo cerebral y contribuiría a la disminución de la probabilidad del resangrado.

Dos grandes investigaciones han puesto a prueba la estrategia de controlar de manera activa las cifras tensionales. El INTERTACT evidenció que tratar activamente la hipertensión arterial en las 6 h iniciales de la hemorragia, con el objetivo de lograr una presión arterial sistólica ≤140 mmHg es seguro, bien tolerado y muestra una tendencia a descender la probabilidad de la expansión del sangrado sin afectar la mortalidad. Evaluados los pacientes unas 72 h después del evento, de acuerdo con la referida investigación, pudo conocerse el descenso intenso y precoz de la presión arterial que atenuó el crecimiento del hematoma y no tuvo efectos apreciables sobre el edema perihematoma. Por su parte, el estudio ATACH demostró que las tasas de deterioro neurológico, eventos adversos serios y mortalidad fueron menores a las esperadas cuando descendieron las cifras tensionales elevadas.

Estrategia para el tratamiento de la hipertensión arterial en la hemorragia intracerebral espontánea:

- Tratar si la presión arterial es $>180/105$.
- Alcanzar en los hipertensos los valores $160/100$.
- En sujetos no hipertensos, tener como objetivo lograr los valores $150/90$.
- Si hay datos de hipertensión intracraneal se fijan límites mayores para mantener la presión de perfusión cerebral.
- Usar fármacos como el labetalol (Trandate®) (10-20 mg cada 5-10 min por vía i.v.). Si no se logra el control con 3 bolos, iniciar la perfusión a 2 mg/min (máximo 10 mg/min). La dosis máxima es 300-400 mg/día.
- Otras opciones terapéuticas podrán ser el empleo de esmolol o nicardipina.
- Están formalmente contraindicados los vasodilatadores como la nitroglicerina o el nitroprusiato de sodio debido a su acción sobre la vasculatura cerebral.

Tratamiento hemostático de la hemorragia intracerebral espontánea. El aumento del tamaño del hematoma está asociado a una mala evolución clínica, por lo que resulta primordial detener el sangrado. Se consideran en el tratamiento el factor VII recombinante activado y el uso de antifibrinolíticos.

El factor VII recombinante activado (rFVIIa, novoseven novonordisk) es un potente activador de la hemostasia aprobado para su uso en pacientes con hemofilia, que tienen anticuerpos contra los factores VIII y IX. También reduce el sangrado en pacientes que no tienen alteraciones en la coagulación; interactúa con los factores tisulares y estimula la generación de trombina; activa el factor X en la superficie de las plaquetas y lleva a un aumento de la trombina en el sitio de la lesión. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y esta produce una mayor estabilidad en el coágulo. El factor VII recombinante activado constituye el único agente hemostático investigado en estudios clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea.

El estudio FAST, cuyos resultados fueron dados a conocer en el año 2007, evidenció una disminución significativa del crecimiento del hematoma en aquellos individuos con hemorragia intracerebral espontánea. En quienes recibieron rFVIIa, la reducción fue tanto mayor como más alta fue la dosis del factor, sin embargo, no existió una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad o la discapacidad en los grupos de pacientes estudiados (grupo placebo que recibió dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y grupo que recibió 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante las primeras 4 h del accidente cerebrovascular). Por todo lo expuesto, hoy todavía faltan estudios de validación que permitan recomendar el uso del factor VII recombinante activado.

Dentro de los antifibrinolíticos se destacan el ácido epsilon (aminocaproico) y el ácido tranexámico, derivados de sintéticos del aminoácido lisina, que penetran en el espacio extravascular y tienen actividad antifibrinolítica. Hay pocos datos disponibles sobre el empleo de antifibrinolíticos para prevenir el aumento del tamaño del hematoma en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea. Sorimachi y sus colaboradores publicaron un estudio en el 2005, donde refieren que la combinación del control estricto de la presión arterial y la administración rápida del ácido tranexámico previene el crecimiento del hematoma. Las dosis recomendadas son de 2 g administrados en un periodo de 10 min y diluidos en 100 mL de suero fisiológico. Durante este estudio se ingresaron 156 pacientes con hemorragia intracerebral espontánea; en quienes se administró rápido la droga se demostró un crecimiento menor del hematoma. También en el contexto del estudio, que se conoce como TICH-2, se observó que el uso de ácido tranhexámico reduce significativamente el riesgo de muerte tras la hemorragia intracerebral, así como el tamaño del sangrado intracraneal y sus complicaciones, sin observarse un aumento en los efectos adversos. El hecho sugiere que esta línea de tratamiento puede ser útil para atender ese tipo de hemorragia.

Reversión de la anticoagulación y tratamiento de coagulopatías preexistentes. Los pacientes anticoagulados con dicumarínicos o warfarina tienen un riesgo entre 5-10 veces mayor de padecer una hemorragia intracerebral espontánea, además de asociarse a una mayor mortalidad por tal complicación. Por ello resulta perentoria la reversión de estos medicamentos. La terapéutica para revertir la coagulopatía provocada por la warfarina consiste en la combinación de vitamina K i.v., complejo protrombínico concentrado que contiene factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), o plasma fresco congelado. Ambos contienen antitrombina III.

Para el complejo protrombínico concentrado se recomiendan dosis de 10-30 UI/kg (menos de 50) y si la medida del *International Normalized Ratio* (INR) a los 15 min todavía es igual o mayor de 1,5 se debe considerar una nueva administración disminuyendo la dosis. La dosis de plasma fresco congelado se estipula en 15 mL/kg (4-5 unidades). La heparina se inactiva con su antagonista, el sulfato de protamina, a razón de 1 mg/100 U de heparina.

Los pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria pueden tratarse con la infusión de concentrados plaquetarios o una única dosis de 0,3 µg/kg de acetato de desmopresina. Los nuevos anticoagulantes orales como el davigatrán, rivaroxabán, apixabán, que parecen tener un mejor perfil de seguridad en relación con la warfarina y respecto al riesgo de la hemorragia intracerebral espontánea, pueden de todas maneras ser responsables del sangrado intracraneal (Fig. 88.21).

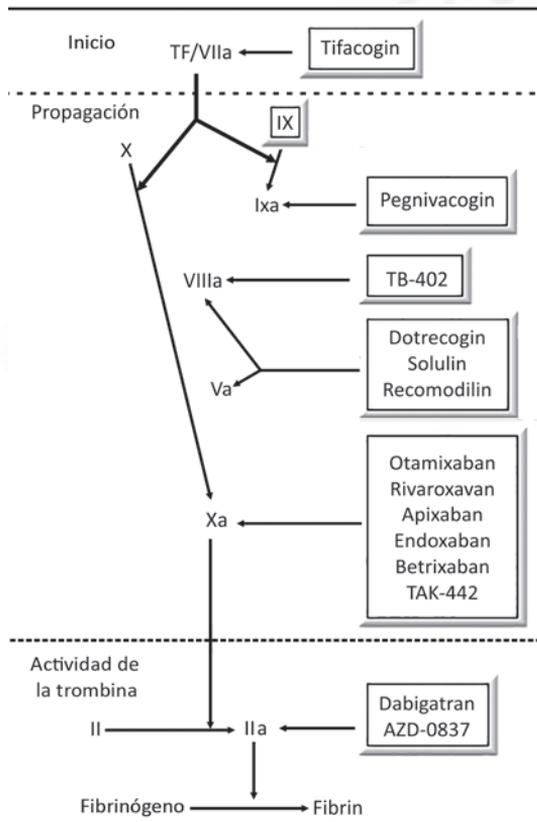


Fig. 88.21. Sitio de acción de los nuevos anticoagulantes orales en la cascada coagulatoria.

Fuente: Chest, 2012, e120 S - e151 S.

Hipertensión intracraneal. Su tratamiento es el mismo empleado para otras entidades nosológicas como el traumatismo de cráneo. Se seguirá, como siempre, un esquema escalonado comenzando con las medidas generales:

- Sedación-analgésia, corrección de las alteraciones térmicas, corrección de hipoxemia/hipercapnia y tratamiento de las convulsiones.
- Si la hipertensión intracraneal no cede, se administran soluciones salinas hipertónicas al 7,5 %, además de aplicar la hiperventilación optimizada y mantener los niveles de $p\text{CO}_2$ entre 30-35 mmHg. En caso de ser necesario se podrán emplear relajantes musculares.
- En el caso de contar con un drenaje ventricular, se aconseja drenar hasta 20 mL/h.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral espontánea todavía motiva debates. La mayoría de los neurocirujanos están de acuerdo en operar hematomas lobares o cerebelosos en pacientes que se deterioran clínicamente; en cambio, continúa la incertidumbre en relación con la conducta a adoptar ante los hematomas profundos.

Las guías de la American Heart Association (AHA) recomiendan el tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones:

- Hematomas cerebelosos de >3 cm de diámetro en pacientes con deterioro clínico o con hidrocefalia secundaria a la compresión del tronco cerebral o del cuarto ventrículo (nivel de evidencia grado C).
- Hematomas secundarios a malformaciones arteriovenosas, cavernomas, aneurismas (nivel de evidencia grado C).
- Hematomas lobares de tamaño moderado o mayores en pacientes jóvenes con deterioro neurológico (nivel de evidencia grado B).

Por su parte, la iniciativa europea (EUSI) recomienda:

- Considerar la cirugía si se deteriora el estado de la conciencia (escala de coma de Glasgow de 9-12 puntos hasta ≤ 8) si el hematoma es subcortical (1 cm o menos de la superficie) o cerebeloso.
- Los hematomas profundos no se benefician con la craniectomía.
- La aspiración estereotáxica puede ser una alternativa en hematomas putaminales con considerable efecto de masa.

La tendencia mundial consiste en operar pero de la manera menos invasiva posible, ya sea por endoscopia o estereotaxia, con o sin la combinación de un catéter en el lecho para la instilación de fibrinolíticos a fin de acelerar el licuado del hematoma. Solo han sido publicados serie de casos y se hacen necesarios más estudios que validen y corroboren dichos procedimientos. Actualmente existen 3 estudios (MISTIE-III, INVEST, ENRICH) sobre la cirugía mínimamente invasiva (CMI) en la hemorragia cerebral espontánea cuyos resultados podrían cambiar la atención de esta enfermedad a favor del procedimiento.

En la realización de la cirugía mínimamente invasiva no están bien definidos aspectos como el momento más adecuado para realizar una intervención, bien de forma urgente o como urgencia diferida en las primeras 24 h tras la llegada del paciente, o la técnica quirúrgica (punción guiada por tomografía axial computarizada, punción con localización estereotáxica o evacuación endoscópica con la colocación posterior del drenaje dentro del hematoma).

Dado que no existe una evidencia firme que permita establecer unas indicaciones estrictas del tratamiento quirúrgico, este se decidirá de un modo individualizado y considerando el entorno familiar de cada paciente. La alta tasa de discapacidad en los supervivientes deviene un factor determinante en las expectativas de recuperación y la calidad de vida.

Extensión ventricular del sangrado. La extensión de la hemorragia al espacio ventricular complica alrededor del 40 % de las hemorragias intracerebrales espontáneas, sobre todo cuando se sitúan profundamente en el tálamo, el caudado, el putamen o el cerebelo. La presencia de sangre intraventricular constituye un factor de mal pronóstico, siendo su volumen el que determina el poder predictivo, letal cuando supera los 20 mL.

Los efectos deletéreos están asociados al desarrollo de hidrocefalia, hemorragia intracerebral e isquemia de la corteza cerebral. El drenaje ventricular externo es una opción terapéutica para considerar, pero insuficiente e ineficaz si se emplea como única medida. La permeabilidad de la ventriculostomía resulta difícil de mantener debido a la obstrucción frecuente por coágulos.

La duración de la derivación ventricular externa (DVE) y la presencia de sangre y sus productos de degradación se consideran factores probables de riesgo de ventriculitis y para el desarrollo de la hidrocefalia comunicante. Según algunos criterios, el uso de fibrinolíticos intraventriculares acelera la lisis del coágulo en el ventrículo disminuye la distensión de la pared de este, mejorando el control de la presión intracraneal con una más rápida evacuación del hematoma y la disminución del riesgo de obstrucción del catéter. Este tratamiento parece reducir el tiempo de permanencia de la sangre en los ventrículos y la mortalidad de los pacientes en torno al 30 %, aun cuando no está todavía claro si mejora la evolución neurológica en los supervivientes.

El estudio CLEAR-IVH evaluó la estrategia de implantar el drenaje ventricular externo más la instilación de rtPA (3 mg c/12 h) frente al tratamiento médico optimizado. Las tasas de resolución del coágulo fueron notablemente mayores, asociadas a un menor tiempo de permanencia de la ventriculostomía. También se demostró una mejoría clínica objetivada por una mayor puntuación en la escala de coma de Glasgow a los 4 días de iniciada la terapéutica. La tasa de sangrado sintomático fue mayor en el grupo con fibrinolíticos. La mortalidad no se modificó de forma significativa, 19 % contra el 23 % del grupo sin rtPA.

Criterios de inclusión para fibrinólisis intraventricular en la hemorragia intraventricular.

Los pacientes menores de 75 años con hemorragia intraventricular moderada o grave (Graeb ≥ 5) e hidrocefalia obstructiva requieren derivación ventricular externa debido a la hemorragia intraventricular primaria, descartando previamente el aneurisma y la malformación arteriovenosa (MAV) (Figs. 88.22 y 88.23).

Criterios de exclusión para fibrinólisis intraventricular en la hemorragia intraventricular.

Entre los criterios de exclusión se consideran la coagulación alterada, los trastornos hemorrágicos, la presencia de aneurismas y de malformaciones cerebrales arteriovenosas no tratadas, además de la intervención neuroquirúrgica con el riesgo de sangrado del lecho quirúrgico.

La hemorragia intracerebral espontánea representa una entidad nosológica grave y una verdadera emergencia médico-quirúrgica. Su mortalidad es elevada y la hipertensión arterial constituye su factor de riesgo preponderante. Resulta esencial prevenir y corregir los mecanismos de la lesión secundaria. La tomografía axial computarizada resulta el método auxiliar de elección; en tanto la resonancia magnética deviene un valioso recurso y el seguimiento con el Doppler transcraneal es una herramienta muy importante para reconocer los cambios en la hemodinamia cerebral. Además de mantener el control de la hipertensión arterial, hay que considerar la fisiopatología del sangrado a la hora de elegir una opción terapéutica. Es preciso reconocer y revertir rápidamente las hemorragias intracerebrales espontáneas asociadas al uso de anticoagulantes o a las coagulopatías. También se debe evitar el nihilismo y recordar siempre que “tiempo es cerebro”.

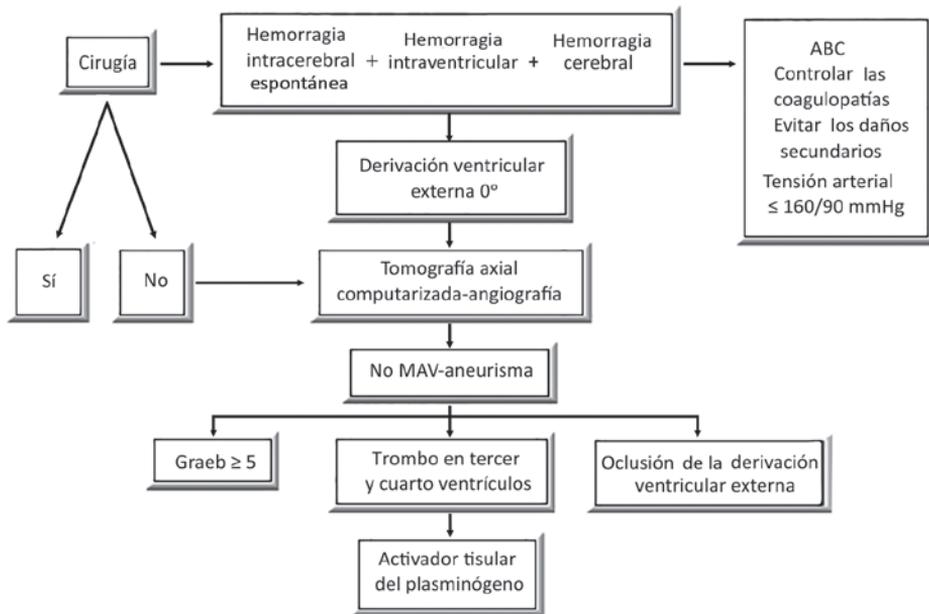


Fig. 88.22. Estrategia de la fibrinólisis intraventricular. Fuente: Godoy y Paranhos, 2014, pp.1-13.

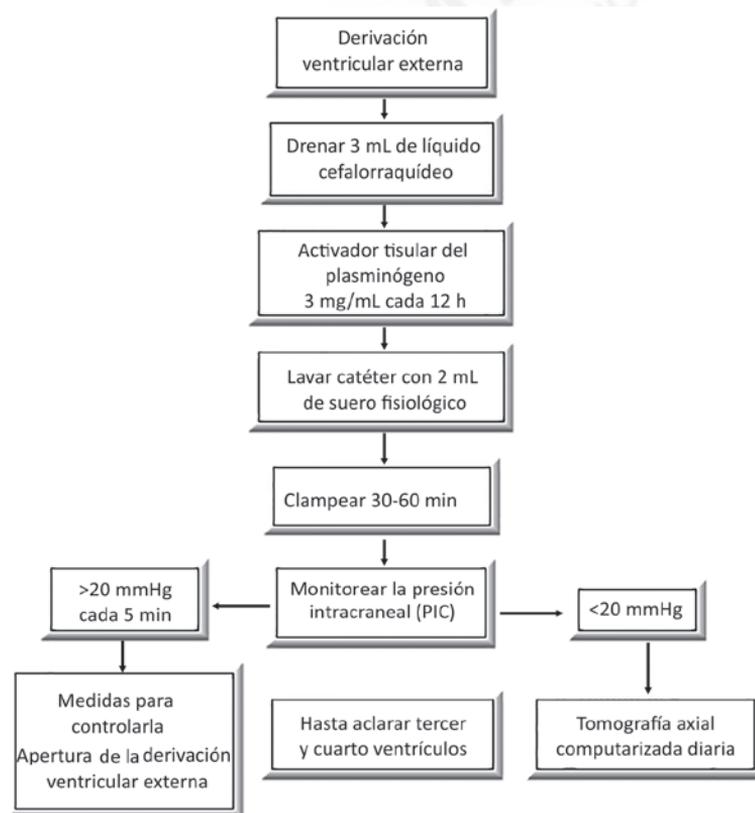


Fig. 88.23. Protocolo de administración del activador tisular del plasminógeno. Fuente: Ídem.

Bibliografía

- Angriman *et al.* (2019). Antiepileptic Drugs to Prevent Seizures After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 50, pp. 1095-99. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024380
- Broderick, J. P., Adams, H. P. Jr., Barsan, W., Feinberg, W., Feldmann, E., Grotta, J., Kase, C., Krieger, D., Mayberg, M., Tilley, B., Zabramski, J. M. y Zuccarello, M. (1999). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council American Heart Association. *Stroke*, 30, pp. 905-15.
- Broderick, J. P., Brott, T. G., Tomsick, T., Barsan, W. y Spilker, J. (1990). Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*, 72, pp. 195-9.
- Caragna, E. y Biestro, A. (2014). Manejo hemostático del hematoma cerebral. En Calvo S. M. y Rodríguez Grecco. *Principios de hemoterapia en el paciente grave*. Montevideo. Editorial Cuadrado, pp. 487-501.
- Cueli, G. y Camputaró, L. A. (2010). Hemorragia intracerebral. En *Neurointensivismo. Enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico* (pp. 445-51). Ed. Panamericana.
- Darrow, V. C., Alvord, E. C. Jr., Mack, L. A. y Hodson, W. A. (1988). Histologic evolution of the reactions to hemorrhage in the premature human infant's brain. A combined ultrasound and autopsy study and a comparison with the reaction in adults. *Am J Pathol*, 130, pp. 44-58.
- Fewel, M. E., Thompson, B. G. Jr. y Hoff, J. T. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurgery Focus* (revista electrónica) 03, 15 (4). Artículo 1 (16 pp.). Recuperado de: <http://www.aans.org/education/journal/neurosurgical/>
- García, J. H., Ho, K. L. y Caccamo, D. (1994). Intracerebral hemorrhage: Pathology of selected topics. En Kase, C. S., Caplan, L.R., eds. *Intracerebral Hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann, pp. 45-72.
- Giménez, Pando J., Cancela Caro, P., Moniche Álvarez, F., Marín Caballos, A., Zarco Perifán, M. J., Rodríguez Romero, R. y Martínez Moya, M. (2009). *Hemorragia cerebral espontánea. Protocolo de manejo integral en adultos en los HH.UU.* Hospital universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.
- Godoy, D. y Badolati, A. (2010). Tratamiento médico de la hemorragia intracerebral espontánea. En *Neurointensivismo. Enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico*. Ed. Panamericana, pp. 453 -62.
- Godoy, D. y Paranhos, J. (2014). Cuidados críticos del paciente con hemorragia cerebral. En *Manual de cuidados intensivos*. Ed. Distribuna. pp. 1-13.
- Godoy, D. y Piñero, G. (2008). Manejo de la hemorragia intracerebral espontánea en la unidad de terapia intensiva. En Terzi, R., Videtta, W. y Falcao, A. *Manejo Neurointensivo* (pp. 265-83). Ed. Atheneu Hispánica.
- Gomori, J. M., Grossman, R. I., Goldberg, H. I., Zimmerman, R. A., Bilaniuk, L. T. (1985). Intracranial hematomas: imaging by high - field MR. *Radiology*, 157, pp. 87-93.
- Hayman, L. A., Pagani J. J., Kirkpatrick J. B. y Hinck, V. C. (1989). Pathophysiology of acute intracerebral and subarachnoid hemorrhage: applications to MR imaging. *Am. J Roentgenol*, 153, pp. 135-9.
- Hemphill *et al.* (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 46, pp. 2032-60. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
- Jenkins, A., Maxwell, W. y Graham, D. (1989). Experimental intracerebral hematoma in the rat: sequential light microscopic changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 15, pp. 477-86.
- Kazui, S., Minematsu, K., Yamamoto, H., Sawada, T. y Yamaguchi, T. (1997). Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*, 28, pp. 2370-5.
- Kazui, S., Naritomi, H., Yamamoto, H., Sawada, T. y Yamaguchi T. (1996). Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke*, 27, pp. 1783-7.
- Mayer, S. A. (2003). Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 34, pp. 224-9.
- Mutlu, N., Berry, R. G. y Alpers, B. J. (1963). Massive cerebral hemorrhages. Clinical and pathological correlation. *Arch Neurol*, 8, pp. 644-61.
- Ojemann, R. G. y Mohr, J. P. (1976). Hypertensive brain hemorrhage. *Clin Neurosurg*, 23, pp. 220-44.
- Pérez-Núñez, A., Lagares, A., Pascual, B., Rivas, J. J., Alday, R., González, P., Cabrera, A. y Lobato, R. D. (2008). Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intraventricular espontánea. Parte I: Hemorragia Supratentorial. *Neurocirugía*, 19, pp. 12-24.
- Plum, F., Posner, J. B., Saper C. B. y Schiff N. D. (2011). Causas específicas de coma estructural. En Plum & Posner. *Diagnóstico del Estupor y Coma*. Madrid: Ed. Marbán. pp. 205-304.
- Qureshi, A. I., Tuhim, S., Broderick, J. P., Batjer, H. H., Hondo, H. y Hanley D. F. (2001). Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 344, pp. 1450-60.

- Riera, F. Hemorragia cerebral. En Pebeta M. y cols., Instituto de Neurología. (2004). *Neurología clínica*. Montevideo: Ed. Oficina del Libro FEFMUR. Facultad de Medicina. pp. 27-33.
- Sartor, K., Haehnel, S. y Kress, B. Hemorragia intracerebral primaria. En Sartor, Haehnel, Kress. (2011). *Diagnóstico por la imagen del encéfalo*. Madrid: Ed. Médica Panamericana. pp.100-2.
- Sieira, I. P., Esparragosa, I., Valentí, R. y Martínez-Vila, E. (2019). Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral. *Medicine*; 12 (70), pp. 4075-84.
- Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J. P., Al-Shahi Salman, R., Bereczki, D., Beridze, M. *et al.* (2018). Tranexamic acid for hyperacute primary Intra-Cerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*; 391(10135), pp. 2107-15.
- Suetonio (2010). Libro Primero: El divino César. En *Vida de los doce Césares*. Provenza: Editorial Juventud S. A. pp. 21-65.
- Suzuki, J., Ebina, T. (1980). Sequential changes in tissue surrounding ICH. En Pia H. W., Longmaid, C., Zierski, J., eds. *Spontaneous Intracerebral Hematomas*. Berlín: Springer. pp.121-8.
- Vargas, J., Spiotta, A. M. y Turner, R. D. (2019). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. En Spiotta *et al.* (eds.). *Management of Cerebrovascular Disorders*. Recuperado de: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-99016-3_24.pdf
- Xi, G., Fewel, M. E., Hua, Y., Thompson, B. G. Jr., Hoff, J. T. y Keep, R. F. (2004). Intracerebral Hemorrhage. Pathophysiology and Therapy. *Neurocritical Care*, Vol. 1, pp. 5-18.



ESTADO EPILÉPTICO

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Los orígenes de la concepción del estado epiléptico como entidad clínica se pierden en la historia de la medicina. Las primeras descripciones de convulsiones continuas se pueden encontrar en tablillas cuneiformes neobabilónicas escritas entre los años 718-612 a. C. Thomas Willis en 1667 escribió: “cuando las crisis convulsivas son repetidas pueden desembocar en el fallecimiento del sujeto”. Fue L. F. Calmeil quien adoptó el término *état de mal* en 1874. El escribió en su tesis: “Hay momentos que en cuanto una crisis termina otra empieza, una siguiendo a la otra en sucesión, de tal forma que uno puede contar hasta 40 o 60 crisis sin interrupción: los pacientes llaman a esto *état de mal*. El peligro es inminente, muchos pacientes mueren”. Luego se utilizó por primera vez, en 1867, el término *status epilepticus* en la traducción de Bazire de las cátedras de Trousseau sobre medicina clínica.

Un paciente en estado epiléptico tiene continuadas o repetidas crisis de forma rápida, sin que medie entre ellas una recuperación completa de la conciencia. Aunque el peligro de este patrón de actividad epiléptica ha sido reconocido desde la antigüedad, el entendimiento de la fisiopatología del estado epiléptico resulta incompleto. La incidencia anual de esa condición clínica oscila entre 10-40/100 000 personas. Tiene un pico de incidencia en menores de 10 años y mayores de 50, alcanza mayor mortalidad en la población envejecida. Del 12-30 % de los pacientes adultos diagnosticados por primera vez como epilépticos al inicio de la enfermedad presentan el estado epiléptico. Se calcula que el 10 % de los adultos con epilepsia en algún momento de su vida tendrán dicho estado.

El estado epiléptico generalizado, constituye la forma clínica más frecuente de presentación de este trastorno. Se trata de una condición que amenaza la vida del paciente y requiere una rápida aplicación terapéutica, se considera una emergencia clínica y debe ser detenido tan pronto sea posible. Se plantea como límite crítico el de 60 min para prevenir el daño cerebral e incluso la muerte. Con una duración promedio de 1,5 h, no deja secuelas neurológicas. Se presentan secuelas en aquellos enfermos que se mantienen en estado epiléptico generalizado durante 10 h como promedio. En los casos que fallecen, la duración promedio es de 13 h.

Concepto y clasificación

En 1981 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió el estado epiléptico como una crisis que persiste durante un extendido tiempo o son repetidas con suficiente frecuencia como para que la recuperación de la conciencia entre los ataques no ocurra. Publicaciones más recientes se refieren a ese estado como una crisis o ataque que persiste entre 20-30 min, duración estimada necesaria para causar daño a las neuronas del sistema nervioso central.

Es bien conocida por los terapeutas la necesidad de comenzar el tratamiento en los pacientes con estado epiléptico antes de que hayan transcurrido los 20 min de iniciado, momento a partir del cual aparecen los primeros cambios histopatológicos permanentes en las neuronas, por lo que tal definición tiene inconvenientes como guía terapéutica.

Por otra parte, la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas con duración entre 5-10 min son consideradas un estadio temprano del estado epiléptico y tiene la misma fisiopatología, los riesgos y las necesidades terapéuticas, dura 30 min o más. Por este motivo se recomienda comenzar el tratamiento de rescate pasados los 5 min del inicio de la crisis epiléptica. Atendiendo a estos aspectos, el estado epiléptico tónico-clónico se define como la presencia en adultos y niños mayores de 5 años de crisis continuas, que no remiten y duran al menos 5 min, o la presencia de al menos 2 crisis sin normalización del estado de conciencia entre ellas.

Un concepto muy relacionado con el estado epiléptico es el de crisis agudas repetitivas, se definen como el aumento abrupto de la frecuencia de las crisis (en un paciente ya diagnosticado como epiléptico) comparado con su frecuencia habitual de crisis. Estas crisis tienen un riesgo similar al del estado epiléptico de producir daño neuronal y requieren intervención terapéutica inmediata. En las salas de cuidados intensivos los pacientes que presenten estas crisis deben ser considerados y tratados de igual manera que aquellos diagnosticados con estado epiléptico.

Clasificación:

- Estado epiléptico generalizado. Incluye el estado tónico-clónico generalizado (actualmente tónico-clónico bilateral, el más frecuente en adultos), el estado clónico, de ausencia, tónico y mioclónico.
- Estado epiléptico focal. Dentro de este grupo se encuentra la epilepsia parcial continua de Kozhevnikov, el aura continua, el estado límbico y el estado hemiconvulsivo con hemiparesia.

Etiología

En los niños las causas del estado epiléptico varían según la edad. La etiología febril es frecuente pero en adultos casi siempre constituye la expresión de una lesión cerebral estructural aguda, de trastornos metabólicos o tóxicos. Le sigue el estado epiléptico por bajos niveles de drogas antiepilépticas en pacientes epilépticos ya conocidos o como expresión aguda de lesiones cerebrales antiguas.

Ejemplos de estas causas:

- Lesión cerebral estructural aguda. Puede ser provocada por un infarto cerebral, una hemorragia subaracnoidea, un trauma craneal, una hipoxia cerebral, una infección (meningitis, encefalitis y absceso) o por un tumor cerebral.
- Lesión cerebral estructural antigua. Puede originarse debido a una neurocirugía o un trauma craneal previo, por una encefalopatía hipóxico-isquémica, una malformación arteriovenosa, un tumor cerebral benigno o malformaciones del desarrollo cortical incluidas las displasias corticales.
- Descontinuación del tratamiento anticonvulsivante, dosis inadecuadas en pacientes previamente diagnosticados como epilépticos o el uso de fármacos que al interactuar con los antiepilépticos disminuyen sus niveles plasmáticos.
- Síndromes de abstinencia asociados a la suspensión del alcohol, de barbitúricos o de benzodiacepinas.
- Trastornos metabólicos (hipoglicemia o hiperglicemia, encefalopatía hepática, uremia, hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia).
- El uso o sobredosis de medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo: teofilina, imipenem, altas dosis de penicilina, cefepime, quinolonas, metronidazol, isoniacida,

antidepresivos tricíclicos, litio, flumazenil, ciclosporina, lidocaína, bupivacaina o altas dosis de fenotiazinas.

- Encefalitis autoinmune, paraneoplásica o infecciosa (herpética).

Por último, existe un grupo de pacientes en el cual la causa es imposible de precisar y el estado epiléptico deviene altamente refractario a las drogas antiepilépticas de primera y segunda línea. A este cuadro clínico, de consecuencias devastadoras, se le ha dado en inglés el acrónimo de NORSE (*new onset refractory status epilepticus*) y se presume que se deba a una encefalitis infecciosa de origen viral.

Fisiopatología

El evento fisiopatológico fundamental involucrado en el estado epiléptico es la falla en los mecanismos que normalmente abortan una crisis aislada. Se abordará primero la fisiopatología del fenómeno epiléptico (epileptogénesis) y luego los mecanismos por los cuales el estado epiléptico produce alteraciones fisiopatológicas en todo el organismo.

Estudios realizados en cultivos de tejido cerebral con electrodos intracelulares plantean la existencia de 3 mecanismos o situaciones que conducen a la génesis de descargas epilépticas:

- La existencia de propiedades intrínsecas en la membrana de algunos grupos neuronales, los cuales en determinadas condiciones se convierten en marcapasos.
- La reducción de los mecanismos de control inhibitorios.
- El acoplamiento sináptico excitatorio entre las neuronas excitatorias.

Existen evidencias de que una vez producida una crisis se liberan sustancias anticonvulsivantes endógenas que bloquean la producción de una nueva crisis, además de que la producción del neurotransmisor inhibitorio (GABA) bloquea la transmisión del impulso excitatorio de la corteza a regiones subcorticales (sustancia nigra), y de ahí a la médula espinal eliminando el componente tónico clónico de las crisis en las 4 extremidades.

Se supone que en el estado epiléptico existe una hiperexcitabilidad neuronal mantenida que favorece la persistencia de las crisis epilépticas. Diversos estudios en animales han demostrado que ya en las primeras horas del estado se producen alteraciones tanto estructurales como funcionales que van a favorecer la recurrencia de las crisis. En líneas generales, a nivel celular se produce un fallo en los mecanismos inhibitorios, principalmente mediados por el GABA, que favorece y aumenta la proliferación y activación de las vías excitatorias. Se han descrito cambios en la estructura de los receptores GABA y en los canales de sodio que alteran el equilibrio de la membrana neuronal y, por otro lado, un aumento de glicoproteínas P, que dificulta la llegada de las drogas antiepilépticas (DAE) al sistema nervioso. Se genera así una situación en la que se favorece la persistencia de las crisis y de una actividad epileptiforme continua, no solo por el desequilibrio mantenido entre los mecanismos excitatorios e inhibitorios sino también por la dificultad en que los antiepilépticos, que intentan evitarlo, puedan ejercer su función.

Se sabe, además, que después de las lesiones de los axones en el sistema nervioso central estos pueden volver a crecer y hacer sinapsis en zonas donde previamente no las había, creando circuitos anómalos, que en ocasiones producen retroalimentación positiva para la excitación. En los últimos años varios estudios señalan la presencia de alteraciones inflamatorias e inmunitarias que se reflejan en una proliferación de la glía y de los vasos cerebrales, y una alteración en los receptores de glutamato, que aunque pueden ser una respuesta a la situación que generan

las crisis recurrentes, también podrían tener que ver con el daño neuronal y la epileptogénesis, así como el fenómeno de epileptogénesis secundaria. También se ha planteado, teóricamente, como factor perpetuante de las crisis epilépticas, la existencia de modificaciones del medio interno que ayudan a los procesos de despolarización neuronal bajando el umbral para la génesis de potenciales excitatorios postsinápticos.

Las drogas antiepilépticas son sustancias reguladoras de la excitabilidad de la membrana neuronal, que actúan sobre los procesos de transporte de iones a través de esta o modifican las concentraciones del neurotransmisor inhibitorio en el espacio interneuronal, influyendo en los mecanismos que incrementan al neurotransmisor inhibitorio en las neuronas corticales por acción directa en el metabolismo.

El estado epiléptico que se prolonga de 30-45 min puede producir daño cerebral, sobre todo en las estructuras límbicas como el hipocampo. La actividad convulsiva, por sí misma, resulta suficiente para dañar el sistema nervioso central. Este daño es parcialmente una consecuencia de la excitotoxicidad mediada por el glutamato, y esta no parece ser primaria a una demanda metabólica excesiva impuesta por las descargas neuronales repetitivas. A esto se agrega el estrés sistémico metabólico que trae consigo la hipertermia, la hipoxia o la hipotensión arterial, que exacerban el grado de daño neuronal en modelos experimentales de animales con estado epiléptico, un hallazgo consistente en las observaciones empíricas hechas en los humanos.

Después de 20 min de producirse el estado epiléptico aumentan la hipoxia tisular, las concentraciones de calcio, de ácido araquidónico, de prostaglandinas y de leucotrienos que causan la muerte neuronal selectiva. Se liberan distintas hormonas, aumenta en plasma la prolactina, hormona de crecimiento (GH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la insulina, el glucagón, la epinefrina y la norepinefrina, con lo que se eleva el metabolismo neuronal y después de 60 min tiene lugar la acidosis láctica, aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo, aparecen signos de disfunción autonómica (hipertensión, diaforesis e hipertermia), miólisis, mioglobinuria con necrosis tubular aguda, hipotensión arterial, *shock*, edema pulmonar y edema cerebral. En la figura 89.1 se reflejan las principales alteraciones fisiopatológicas que ocurren en el estado epiléptico generalizado.

Cuadro clínico

La mayoría de los casos con estado epiléptico atendidos en las unidades de cuidados intensivos son estados epilépticos generalizados motores. Las crisis tónico-clónicas se pueden iniciar de forma generalizada o a partir de una crisis focal secundariamente generalizada; resulta difícil casi siempre precisar si el inicio es focal o generalizado, el electroencefalograma ictal e interictal es muy útil en estos casos.

En su expresión típica, dicho estado cursa con pérdida de conciencia, apertura de los ojos, una fase tónica de rigidez global y una clónica de movimientos repetidos, sincrónicos, que van disminuyendo su frecuencia. Queda el paciente en un estado de somnolencia, confusión y amnesia sobre lo ocurrido (estado posictal) de pocos minutos de duración.

Los pacientes en estos casos se mantienen insensibles o sin respuesta. Usualmente muestran evidencias clínicas de los ataques, tales como movimientos tónicos, clónicos o crisis tónico-clónicas de las extremidades. En ocasiones, sin embargo, las manifestaciones clínicas resultan sutiles y para hacer el diagnóstico se necesita una cuidadosa observación. Los pacientes pueden tener solo movimientos o sacudidas de pequeña amplitud de la cara, las manos y los pies, o sacudidas nistagmoides de los ojos. Algunos enfermos no tienen actividad motora repetitiva observable y la detección de los ataques requiere del electroencefalograma. El estado epiléptico electroencefalográfico de este tipo es más común en pacientes comatosos hospitalizados.

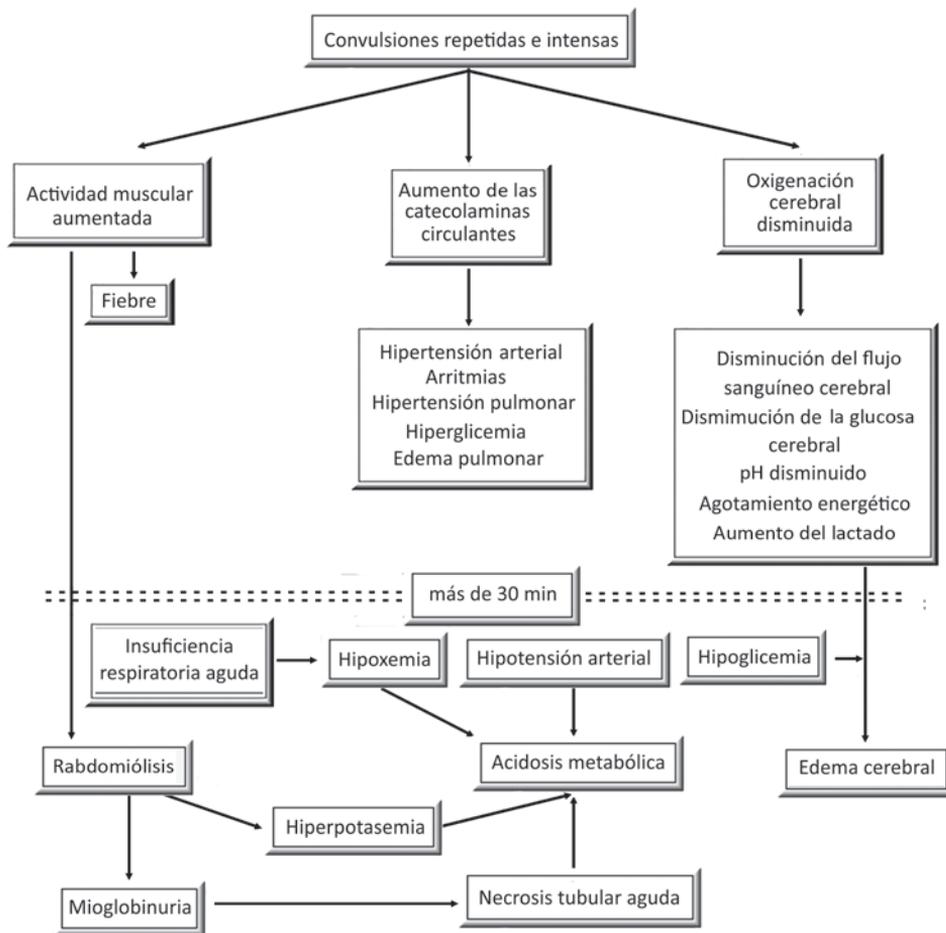


Fig. 89.1. Fisiopatología del estado epiléptico.

Las personas que presentan estado epiléptico con poca o ninguna actividad motora (incluyendo aquellos paralizados por el manejo de la vía aérea) están aún con riesgo de un daño en el sistema nervioso central y requieren la aplicación rápida de tratamiento. El estado mioclónico, el cual se ve sobre todo en pacientes después de una anoxia prolongada u otras alteraciones metabólicas, consiste en muy breves movimientos de inicio abrupto de partes restringidas del cuerpo, que pueden ser evocados por estímulos externos como la ventilación mecánica. La mayoría de las crisis epilépticas generalizadas convulsivas no requieren de confirmación por el electroencefalograma. Sin embargo, cuando la actividad motora es atípica o sutil el método resulta muy útil para confirmar o excluir el diagnóstico, así como para evaluar la respuesta a la terapia anti-convulsiva. También constituye una prueba crucial, una vez que las convulsiones hayan cesado, para determinar si el estado epiléptico realmente ha cesado o si el paciente ha continuado con actividad epiléptica no convulsiva.

Principales entidades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial del estado epiléptico generalizado:

- Síncope convulsivo de corta duración.
- Síndrome de hiperventilación con tetania.
- Escalofríos durante la sepsis.
- Envenenamiento por estricnina.
- Tétanos.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Trastornos del movimiento (corea, atetosis, hemibalismo, espasmos hemifaciales y tremor).
- Crisis no epilépticas de origen psicógeno.

Atención del paciente

El estado epiléptico constituye una emergencia médica y requiere de una evaluación y tratamiento rápido; la demora en la instauración del tratamiento puede ser fatal en el pronóstico del paciente. Se debe recordar que la descompensación metabólica ocurre después de transcurridos 30 min de actividad epiléptica continua, por tal motivo es necesario iniciar de inmediato el protocolo terapéutico una vez realizado el diagnóstico.

Objetivos que se deben perseguir:

- Controlar las crisis epilépticas.
- De ser posible, tratar la causa y las complicaciones.
- Evitar la hipoxemia y la hipercapnea.
- Mantener una hemodinamia estable.
- Mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.

El enfoque terapéutico descrito a continuación está basado principalmente en las guías de consenso publicadas por la *Neurocritical Care Society*. El tratamiento inicial se divide en 3 fases: evaluación y tratamiento de soporte, el tratamiento farmacológico inicial con una benzodiacepina y la terapia urgente para lograr el control de las crisis a largo plazo utilizando un fármaco antiepiléptico (FAE) no benzodiazepínico como la fosfenitoína. A pesar del tratamiento inicial, aproximadamente el 20 % de los pacientes desarrolla un estado epiléptico refractario y requiere terapia adicional.

Evaluación y tratamiento de soporte

El empleo de medidas de apoyo vital básico constituye la primera prioridad en la atención a un paciente con estado epiléptico. Simultáneamente se realiza un interrogatorio al familiar y un examen físico detallado al enfermo para determinar posibles factores causales del estado epiléptico, como la suspensión del tratamiento anticonvulsivante, la abstinencia alcohólica, el accidente cerebrovascular, la sobredosis de drogas, la sepsis del sistema nervioso central o el trauma de cráneo, por solo citar las más frecuentes. El establecimiento y mantenimiento de una vía aérea que garantice la ventilación y oxigenación adecuada es fundamental, así como la protección de esa vía para evitar la aspiración.

La hipoxia constituye tanto causa como consecuencia del estado epiléptico y tiene que ser corregida con la administración de oxígeno al 100 % a través de una cánula, máscara o bolsa, si es necesario se intubará al paciente. Los signos vitales deben ser tomados con frecuencia durante la evaluación y el tratamiento. Es aconsejable el monitoreo del electrocardiograma para detectar posibles arritmias y la oximetría de pulso. Se canalizan preferiblemente 2 venas periféricas para iniciar el tratamiento farmacológico tan rápido como sea posible.

Durante los primeros 30-45 min puede producirse una hipertensión arterial, pero más tarde la tensión arterial se normaliza o disminuye, por lo que a veces es necesario usar drogas vasopresoras para mantener la estabilidad hemodinámica. Si existe hipotensión arterial al comienzo, se administra una infusión con solución salina al 0,9 %. La sobrehidratación debe evitarse, pues el estado epiléptico prolongado se asocia con un edema cerebral.

Los agentes bloqueadores neuromusculares se utilizan a menudo para facilitar la intubación rápida, pero pueden abolir las manifestaciones motoras de las crisis y así enmascarar el estado epiléptico en curso; no constituyen un tratamiento para atender estos casos de epilepsia. Se prefieren agentes alternativos como el midazolam o el tiopental, para facilitar la intubación rápida. Cuando se utilizan los agentes bloqueadores neuromusculares, el empleo del electroencefalograma deviene obligatorio con el fin de saber si el estado epiléptico ha cesado o continúa y necesita un tratamiento adicional. Para esto último, debe considerarse el uso de la tiamina (100 mg) y la dextrosa (50 mL de solución al 50 %).

El control estricto de la temperatura resulta necesario dado que la hipertermia es frecuente. Se toma una muestra de sangre para realizar un hemograma completo, determinar los valores de la glicemia, el ionograma, la urea, la creatinina, el perfil hepático, el calcio, el magnesio, de las concentraciones en sangre de drogas antiepilépticas, de alcohol o de otros fármacos ante la sospecha de que el paciente haya ingerido algún agente en específico. Las muestras para estudios toxicológicos también deben ser tomadas.

Las crisis motoras prolongadas pueden provocar rabdomiólisis, por lo que en caso de que se sospeche esta complicación se indica la determinación de creatina fosfoquinasa (CPK). La realización de otros estudios, como una tomografía axial computarizada de cráneo por ejemplo, dependerá de una situación clínica específica. El tratamiento farmacológico nunca debe demorar en espera de los resultados de los estudios de laboratorio o los radiográficos. De forma general, esta fase de evaluación y soporte no debe demorar más de 5 min y puede superponerse a la fase siguiente de tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera línea para el estado epiléptico generalizado. Además, se recomienda el tratamiento con un fármaco antiepiléptico no benzodiazepínico para prevenir la recurrencia del estado, incluso si las crisis han cesado tras el tratamiento con benzodiazepinas (Tabla 89.1). Entre los fármacos antiepilépticos no benzodiazepínicos se prefiere la fosfenitoína para la mayoría de los pacientes. El valproato es una alternativa razonable, especialmente en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína. En el estado epiléptico la medicación anticonvulsivante debe ser administrada por vía intravenosa. Las vías intramuscular y rectal solo se utilizan como alternativas en caso de que la vía intravenosa no sea posible.

Tabla 89.1. Propiedades de los principales fármacos anticonvulsivantes en el estado epiléptico

Fármaco	Dosis	Cinética	Comentarios
Primera línea			
Lorazepam	Bolo de 0,1 mg/kg i.v. Hasta 4 mg por dosis Dosis en infusión i.v.: 2 mg/min	Mayor vida media que el diazepam por baja solubilidad en los lípidos Tiempo medio para el cese de las convulsiones: 3 min	Benzodiazepina de elección Sedación Hipotensión arterial Depresión respiratoria

Tabla 89.1. Continuación

Fármaco	Dosis	Cinética	Comentarios
Midazolam	0,2 mg/kg Dosis inicial: 10 mg vía i.m. Infusión i.v.: 0,05-0,4 mg/kg/h	Duración: menos de 1 min, por lo que requiere de infusión continua Vida media: 2-6 h	Bradicardia Hipotensión arterial Su uso i.m. tiene mayor eficacia que el lorazepam i.v. en su dosis estándar de 4 mg
Diazepam	0,2 mg/kg a razón de 5 mg/min i.v. Hasta 10 mg por dosis Dosis máxima: 30 mg	Inicio: 1-2 min Efecto pico: 20-30 min Metabolismo: vida media de 36 h	Depresión respiratoria Interrupción rápida de las convulsiones Seguir con otras drogas
Segunda línea			
Fenitoína	Dosis de carga: 20 mg/kg <50 mg/min (vía i.v.) Puede repetirse otro bolo a 10 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 5-7 mg/kg	Inicio: 10-30 min Efecto pico: 1 h Eliminar en 24-28 h	Es preferible usar la vía intravenosa periférica Afecta poco la conciencia
Fosfenitoína (1,5 mg = 1 mg de fenitoína)	Dosis de carga: 20mg/kg (EF) Velocidad de infusión: 150 mg/min Puede repetirse otro bolo a 10 mg/kg	Similar a la fenitoína	Menos efectos adversos cardiovasculares que la fenitoína Soluble en agua
Ácido valproico	Dosis máxima: 6 mg/kg/min (vía i.v.) En infusión: 20-40 mg/kg	Vida media: 15 h Elevada unión a las proteí- nas plasmáticas	Poco efecto sobre la presión arterial y la fre- cuencia cardiaca Poco efecto sedante
Levetiracetam	2000-4000 mg	Vida media: 7-11 h	Alcanza la misma biodis- ponibilidad al adminis- trarse por vía oral Se excreta por vía renal
Lacosamida	200-400 mg	13 h	El 95 % se excreta por vía renal
Fenobarbital	10-20 mg/kg <100 mg/min	Inicio: 5-20 min Efecto pico: 1 h Vida media: 50-150 h	Depresión respiratoria Depresión prolongada de conciencia Sinergismo con benzodia- cepinas (BZP) Debido a sus efectos en la hemodinamia y la con- ciencia del paciente, algu- nos autores la consideran hoy de tercera línea

Tabla 89.1. Continuación

Fármaco	Dosis	Cinética	Comentarios
Tercera línea			
Propofol	1-2 mg/kg/5 min (vía i.v.) Infusión: 5 mg/kg/h	Inicio de acción: <3 min	Depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia Síndrome infusión de propofol
Midazolam	0,2 mg/kg	Vida media: 2-6 h	Bradicardia Hipotensión arterial
Pentobarbital	5-10 mg/kg	Vida media: 15-50 h	
Ketamina	1,5 mg/kg repetir cada 5 min hasta una dosis de 4,5 mg/kg	Vida media: 10 min - 2,5 h	Metabolismo hepático
Tiopental	Bolo: 3-5 mg/kg (vía i.v.) Infusión: 3-5 mg/kg/h	Inicio: 30 s Vida media: 3-8 h Después de 3 d de uso, el tiempo de eliminación se prolonga	Depresión respiratoria, depresión miocárdica, salivación

Benzodiazepinas. Son los fármacos de primera línea para el estado epiléptico debido a la rapidez con que se inicia su acción. Para el tratamiento intravenoso se prefiere el lorazepam. Se usa el midazolam cuando la terapia es intramuscular y el diazepam para la administración rectal.

Usos y efectos de las benzodiazepinas:

- Lorazepam. Debe administrarse por vía i.v., a razón de 0,1 mg/kg, hasta 4 mg por dosis. La cantidad de infusión intravenosa es de 2 mg/min. Se plantea que el lorazepam, al tener una redistribución menos marcada en el tejido adiposo que el diazepam, tiene una acción eficaz más prolongada, de 4-6 h, alcanzando su efecto máximo a los 2 min de la inyección.
- Diazepam. Se administran 0,2 mg/kg por vía i.v. hasta 10 mg por dosis, en caso de que no esté disponible el lorazepam. Su efecto anticonvulsivo se logra a los 10-20 s después de administrado el fármaco, pero no dura más de 20 min debido a su redistribución en el tejido adiposo. Se ha descrito una efectividad del 50-80 % en la terminación inicial de la actividad convulsiva con diazepam por vía i.v., pero si no se proporciona ningún otro medicamento existe la posibilidad de recurrencia de las crisis en el 50 % en las próximas 2 h.
- Midazolam. La acción de esta droga es muy rápida y corta, menos de 1 min, por lo que se requiere goteo continuo. La dosis recomendada es un bolo de 0,1-0,3 mg/kg, seguido de una infusión de 0,05-0,4 mg/kg/h. Se ha reportado la aparición de bradicardia ligera e hipotensión con el uso de este medicamento. El midazolam se ha utilizado con éxito en el tratamiento de estado epiléptico refractario. Su uso intramuscular, nasal y bucal puede ser muy útil cuando el acceso venoso es difícil.
- Clobazam. Puede ser útil como tratamiento coadyuvante del estado epiléptico refractario cuando se administra por vía enteral a través de una sonda nasogástrica. Tiene efectos similares a los de otras benzodiazepinas, con una rapidez de inicio que es intermedia entre la del lorazepam y la del diazepam. Su acción es más prolongada que la del diazepam.

Durante la administración intravenosa de las benzodiazepinas el clínico debe estar atento a la mecánica respiratoria del paciente y a su hemodinamia. El monitoreo del electrocardiograma y de la actividad eléctrica cerebral, así como de la saturación periférica de oxígeno debe tenerse en cuenta.

Fosfenitoína y fenitoína. Se han reportado tasas de control de las crisis de 56-84 % cuando la fenitoína es utilizada como terapia inicial en combinación con benzodiazepinas.

La fosfenitoína es una prodroga de la fenitoína que se transforma rápido en fenitoína por la acción de fosfatasa circulantes. Es soluble en agua, por lo que se puede inyectar por vía intramuscular, no produce depresión respiratoria ni del sistema nervioso central. Por lo general se prefiere a la fenitoína, pues su administración puede ser más rápida porque no produce arritmias ni hipotensión (1,5 mg de fosfenitoína equivale a 1 mg de fenitoína). La dosis de carga es de 20 mg/kg equivalentes de fenitoína (EF), infundidas a una velocidad de 100-150 mg EF/min. El riesgo de irritación local en el sitio de la infusión se reduce de manera significativa en comparación con la fenitoína. El frecuente monitoreo cardiaco y de los signos vitales resulta necesario durante la infusión de fosfenitoína o fenitoína.

La fenitoína y la fosfenitoína intensifican las convulsiones causadas por la cocaína, por otros anestésicos locales así como por la teofilina y el lindano, además son fármacos promioclónicos, por lo que se contraindican en el estado epiléptico mioclónico. La fenitoína es altamente soluble en los lípidos pero poco soluble en agua. La solución inyectable contiene propilenglicol, etanol e hidróxido de sodio, y tiene un pH muy básico (12,2). Su absorción intramuscular es impredecible, puede precipitar cuando se inyecta por esta vía, por la rectal se absorbe lentamente, lo cual hace que su administración deba ser solo por vía i.v. No se recomienda su administrarla directa en la aurícula derecha, ya que puede provocar arritmias graves. Tampoco se debe mezclar con soluciones que contengan dextrosa pues puede precipitar.

Los niveles pico del fármaco en el cerebro se alcanzan a los 6 min y permanecen elevados por varias horas en concentraciones entre 3-4 veces más altas que las encontradas en el plasma. La fenitoína es metabolizada en el hígado. El cloranfenicol, la isoniazida, los sulfas, la fenilbutazona y los salicilatos inhiben la inactivación hepática de la fenitoína, por lo que elevan su concentración sérica y favorecen su toxicidad; por el contrario, la carbamazepina y el ácido fólico aumentan el metabolismo de la fenitoína y hacen difícil alcanzar niveles terapéuticos con las dosis recomendadas.

La dosis de carga de fenitoína en el adulto es 20 mg/kg, si se administra una inferior es probable la reaparición de las convulsiones antes de las 24 h. En los pacientes >60 años se recomienda una dosis inicial de 15 mg/kg. La fenitoína debe ser administrada a una velocidad de infusión no mayor de 50 mg/min por vía i.v. por el riesgo potencial de que aparezcan arritmias e hipotensión arterial, de ahí la relevancia del monitoreo cardiaco. Este fármaco puede provocar tromboflebitis en el sitio de inyección o necrosis de los tejidos circundantes en caso de que se produzca una extravasación. La dosis de mantenimiento de la fenitoína, en caso de control de las convulsiones, es de 5-7 mg/kg en 24 h.

Fármacos antiepilépticos alternativos. Existen otros medicamentos antiepilépticos que pueden ser útiles en el tratamiento inicial como terapia de control para prevenir la recurrencia de las crisis. Aunque sugerimos fosfenitoína o fenitoína como el agente de elección en la mayoría de los casos de estado epiléptico, otros medicamentos, incluyendo el ácido valproico y el fenobarbital, son alternativas en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína o con contraindicación por el tipo de crisis.

El ácido valproico se usa cada vez más por vía intravenosa. Resulta el fármaco de elección en las epilepsias generalizadas idiopáticas (donde la fenitoína está contraindicada) aunque estos representan una proporción relativamente pequeña de las personas con estado epiléptico. Representa una opción no sedante en pacientes con estado epiléptico focal o mioclónico. Este fármaco se ha aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) solo para velocidades de infusión lenta (hasta 20 mg/min). La evidencia acumulada sugiere que dosis de carga de 20-40 mg/kg pueden ser infundidas de forma segura a una tasa de 5 mg/kg/min en adultos, sin

efectos adversos sobre la presión arterial o la frecuencia cardiaca, produciendo concentraciones en rangos terapéuticos típicos y sin sedación significativa. Su eficacia depende del tiempo, aumenta mientras más temprano se administre. La cantidad de fenitoína libre puede aumentar con la administración simultánea de ambas drogas. El riesgo de encefalopatía hiperamonémica debido al valproato puede plantear problemas de diagnóstico en estados psicítales.

El fenobarbital es un anticonvulsivo muy eficaz, sobre todo en el tratamiento agudo de las crisis. Diversos estudios han mostrado una tasa de control de las convulsiones de alrededor del 60 % cuando el fenobarbital se usa solo, algo similar ocurrido cuando se ha usado el lorazepam solo o la combinación de fenitoína y diazepam. Altas dosis de fenobarbital controlan casi cualquier convulsión, pero a costa de la sedación y la reducción sustancial de la presión sanguínea y la respiración, está contraindicado en el estado de ausencia.

Aunque se puede administrar el fenobarbital por vía oral e intramuscular, en los pacientes con estado epiléptico la vía de administración debe ser intravenosa. Los niveles terapéuticos de concentración de medicamentos en el cerebro se alcanzan a los 3 min, pero se mantienen por horas; se calcula su vida media después de una dosis de carga intravenosa entre las 50-150 h. La eliminación del mencionado fármaco se reduce en los pacientes con insuficiencia renal y hepática. Puede producir sedación, hipotensión arterial y depresión respiratoria, sobre todo cuando se administra de forma rápida. La dosis de carga recomendada en adultos es de 50-100 mg/min por vía i.v. hasta una dosis total de 20 mg/kg. Con estas dosis resulta necesario tener al paciente intubado y ventilado, debido al peligro de depresión respiratoria y apnea, sobre todo cuando se han administrado benzodiazepinas. La dosis de mantenimiento es de 1-4 mg/kg.

El control de la tensión arterial debe ser estricto, casi siempre la hipotensión responde a una disminución en la velocidad de infusión. En casos de embarazadas con estado epiléptico a las que se les administre fenobarbital (o fenitoína), se debe dar de forma conjunta vitamina K, pues estos medicamentos atraviesan la barrera placentaria y pueden causar una enfermedad hemorrágica en el feto. A pesar de su eficacia, el fenobarbital casi nunca se utiliza como tratamiento de primera línea en los adultos porque su administración es lenta, provoca la sedación prolongada y puede implicar un mayor riesgo de hipoventilación e hipotensión que cualquiera de las benzodiazepinas o la fenitoína.

El apoyo para el uso de levetiracetam i.v. en pacientes con estado epiléptico ha sido básicamente elaborado a partir de estudios observacionales en pacientes con estado epiléptico refractario. Pequeñas series de casos con estado epiléptico refractario a las benzodiazepinas y otros medicamentos antiepilépticos que fueron tratados con levetiracetam intravenoso sugieren que este es un tratamiento seguro y eficaz. El levetiracetam puede administrarse de forma segura como una infusión intravenosa con dosis de 2000-4000 mg en un periodo de 15 min. Sin embargo, la eficacia del medicamento, en relación con otros agentes, no ha sido bien estudiada en ensayos aleatorios. En un estudio retrospectivo grande, el levetiracetam se asoció con una mayor tasa de fracaso para controlar las convulsiones en comparación con el valproato (48 vs 25 %) cuando se utiliza como tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico.

El uso de lacosamida i.v. (200-400 mg en bolo i.v.) se ha descrito en diferentes reportes y parece ser bien tolerada y eficaz en algunos casos. Eventos adversos graves y raros han incluido el bloqueo auriculoventricular de tercer grado con asistolia y posible angioedema. Antes de usar la lacosamida debe realizarse un electrocardiograma para tener una referencia del intervalo PR.

El topiramato constituye un fármaco antiepiléptico de amplio espectro. Cuando se administra por sonda nasogástrica en dosis de hasta 1600 mg/día parece tener alguna eficacia en el estado epiléptico refractario, según se ha descrito en pequeñas series de casos. El topiramato puede causar una acidosis metabólica, de particular preocupación en pacientes que reciben también propofol. El topiramato no está disponible para usarlo por vía intravenosa.

Periodo posictal

La mayoría de los pacientes comienzan a recuperarse 10-20 min después de haber cedido las crisis, pero esto no es absoluto. Las dos causas más comunes de que se prolongue el periodo posictal son la sedación, debido a los medicamentos utilizados durante la crisis o la continuación del estado en forma de crisis epiléptica no convulsiva. Esto es imposible de diferenciar de manera clínica, por lo que todo paciente que no recupere la conciencia después del tratamiento farmacológico inicial debe ser monitoreado mediante un electroencefalograma para determinar si el tratamiento fue el adecuado o la persona presenta un estado epiléptico no convulsivo.

Durante el periodo posictal y después de la recuperación del estado de conciencia es importante repetir un examen neurológico completo buscando asimetría o signos focales que sugieran la causa subyacente del estado epiléptico. Una tomografía axial computarizada de cráneo o una resonancia magnética nuclear deben ser realizadas una vez estén bajo control las crisis. La punción lumbar se justifica en caso de que se sospeche una infección del sistema nervioso central. En otras circunstancias la punción lumbar es poco útil, incluso pudiera confundir el diagnóstico teniendo en cuenta que las crisis tónico-clónicas bilaterales prolongadas pueden producir fiebre y elevar el número de leucocitos en sangre, así como causar pleocitosis del líquido cefalorraquídeo sin que exista sepsis del sistema nervioso central. En estos casos existen menos de 100 células/mL, el predominio es de células mononucleares o polimorfonucleares, las proteínas pueden estar elevadas pero la glucosa es normal o alta. La punción lumbar solo se hará cuando las lesiones ocupantes de espacio se hayan descartado mediante tomografía axial computarizada o resonancia magnética. Este tipo de paciente con fiebre y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo debe ser tratado por una meningitis hasta que los estudios microbiológicos excluyan tal posibilidad.

Estado epiléptico refractario

A pesar del tratamiento inicial, alrededor del 20 % de los pacientes con estado epiléptico desarrollan un estado epiléptico refractario y requieren terapia adicional.

Las causas más comunes del fracaso en el tratamiento del estado epiléptico son:

- Dosis inadecuadas.
- Insuficiencia para mantener la función respiratoria.
- Vía de administración de fármacos inadecuada.
- Insuficiencia a la hora de continuar el tratamiento.

El estado epiléptico refractario se define como la presencia de crisis que continúan a pesar del tratamiento con fármacos de primera y segunda líneas administrados en dosis adecuadas; alcanza una mortalidad de hasta el 50 %. El estado súper-refractario ocurre cuando los fármacos de tercera línea (anestésicos EV) fallan. El paciente con un estado epiléptico refractario debe ser intubado, ventilado y monitoreado con un electroencefalograma continuo.

Los principales fármacos usados en esta grave condición son: midazolam, propofol y pentobarbital o tiopental, que tienen las siguientes características y usos:

- Midazolam. Es una benzodiazepina de acción rápida que puede controlar las convulsiones en minutos. La dosis de carga de 0,2 mg/kg a un ritmo de 2 mg/min hay que repetirla con bolos de 0,2-0,4 mg/kg cada 5 min hasta que cesen las convulsiones o hasta un máximo de dosis total de 2 mg/kg. El rango inicial de la dosis i.v. continua es de 0,1 mg/kg/h, el cual

puede elevarse hasta un máximo de 5 mg/kg/h, según el control de las convulsiones comprobado por el electroencefalograma. Si persisten las convulsiones, después de un periodo entre 45-60 min, hay que añadir o cambiar para propofol o pentobarbital. La vida media del midazolam es de 1-4 h y puede aumentar después de varios días de uso, la hipotensión resulta menos frecuente que cuando se usa el pentobarbital, pero ocurre a altas dosis. La taquicardia es frecuente y el efecto anticonvulsivante puede cesar rápido una vez detenida la administración del fármaco. La recurrencia del estado epiléptico es menos frecuente cuando se utilizan altas dosis de midazolam.

- Propofol. Es un agonista de los receptores GABA con propiedades anticonvulsivantes. Tiene un inicio rápido de acción, menos de 3 min. Su uso en el estado epiléptico refractario ha sido reportado en varios estudios. Cuando fue comparado con la administración de altas dosis de barbitúricos, el efecto anticonvulsivo del propofol fue más rápido. En un pequeño estudio retrospectivo se concluyó que su eficacia en el control de las convulsiones era similar a la del midazolam. La dosis recomendada para el estado epiléptico refractario es de bolos de 1-2 mg/kg en 5 min, esta dosis se puede repetir hasta que cesen las convulsiones. La dosis de carga debe ser seguida de una infusión continua para mantener al paciente libre de convulsiones. El ritmo de infusión, de ser necesario, puede llegar hasta 10-12 mg/kg/h pero con una dosis máxima recomendada de 5 mg/kg/h, si va ser usado por un periodo mayor de 48 h. No existe un consenso con relación al tiempo de coma inducido una vez que las convulsiones se hayan controlado, pero lo más recomendado es entre 12-24 h. Los efectos secundarios incluyen: depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia y el llamado "síndrome por infusión de propofol", consistente en acidosis metabólica, insuficiencia cardiaca y renal, rhabdomiólisis, hipotensión y muerte. Los factores de riesgo asociados a este síndrome son el tiempo prolongado de infusión (más de 48 h), dosis >5 mg/kg/h, trauma de cráneo y la asociación con catecolaminas y esteroides. Durante la infusión continua de propofol debe chequearse de manera constante la función cardiovascular y respiratoria, así como los gases sanguíneos, el ácido láctico, creatina fosfoquinasa (CPK), los triglicéridos, la amilasa y la lipasa. En el caso de que las convulsiones sean controladas con el propofol, la dosis efectiva de infusión debe mantenerse entre 12-24 h, para luego ir disminuyendo a razón del 5 % de la dosis cada 1 h. De esta manera se evita un efecto rebote, lo cual puede ocurrir con la supresión brusca del propofol. Es importante considerar que antes de comenzar a disminuir la dosis de propofol el paciente debe tratarse con niveles terapéuticos de alguna droga antiepiléptica de acción prolongada para reducir el riesgo de recurrencia. Si después de 45-60 min de tratamiento con propofol la actividad convulsiva no ha cesado, puede considerarse el fracaso del tratamiento; entonces, la infusión de altas dosis de barbitúricos debe ser considerada.
- Tiopental. Es un barbitúrico de acción ultracorta, su concentración máxima en el cerebro se alcanza a los 30 s. Su metabolismo es hepático, tiene tendencia a acumularse en el tejido graso. Desarrolla tolerancia, por lo que es necesario utilizar casi siempre elevadas dosis cuando su uso es prolongado. Si se emplea por más de 3 días, la mayoría de los pacientes necesitan hasta varios días para eliminar la droga una vez suspendida su administración. La dosis inicial puede ser un bolo de 100-250 mg por vía i.v., seguido de bolos adicionales de 50 mg cada 2-3 min, o de 3-5 mg/kg hasta que las convulsiones se hayan controlado. La dosis de mantenimiento es de 3-5 mg/kg/h. Los pacientes bajo tratamiento con tiopental deben estar intubados y ventilados; si es posible, bajo el monitoreo continuo o intermitente del electroencefalograma. Esto último permitirá evaluar el nivel de sedación y conocer si persiste o no la actividad convulsiva, para sobre esa base reajustar las dosis. Además de su efecto depresor de la respiración y del sistema nervioso central, el tiopental produce

depresión miocárdica. Se disminuye la dosis si aparece una hipotensión, que en ocasiones es necesario tratar con volumen y vasopresores. La extravasación de tiopental puede provocar necrosis de los tejidos vecinos.

- Pentobarbital. Es un metabolito producto de la desulfurización del tiopental. Su vida media es más corta que la del tiopental pero también provoca hipotensión arterial. La dosis de carga del pentobarbital es de 5-12 mg/kg, sin exceder los 50 mg/min. La dosis inicial de mantenimiento es de 0,5-1 mg/kg/h y se incrementa paulatinamente hasta 5 mg/kg/h en caso de que las convulsiones persistan. Al igual que con el uso del tiopental, se limita para las unidades de terapia intensiva, en pacientes intubados, ventilados y con un monitoreo estricto de la tensión arterial y del electrocardiograma. La mortalidad asociada al coma barbitúrico es alta, aunque no muy diferente a cuando se usan dosis altas de propofol o de midazolam, que son factores contribuyentes al mal pronóstico, al igual que la severidad de la causa subyacente de la refractariedad, los eventos hemodinámicos adversos (hipotensión, depresión miocárdica) y la posible depresión inmunitaria debido al propio tratamiento. La vida media del pentobarbital es de 15-60 h y puede incrementarse con el uso prolongado. Una vez detenidas las convulsiones, el tratamiento debe prolongarse por 24 h más. Los niveles terapéuticos de un fármaco antiepiléptico de acción prolongada (fenitoína o ácido valproico, por ejemplo) deben mantenerse antes de suspender el pentobarbital.

Fármacos que se usan en otros tratamientos:

- Ketamina. Es un antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA) que se ha descrito como promotor en el tratamiento del estado epiléptico. Los antagonistas de la glutamina pudieran ser en particular útiles durante las fases tardías de dicho estado, cuando los agonistas GABA o sus promotores (benzodiazepinas y barbitúricos) han perdido cierta efectividad, mientras que una excesiva actividad glutamérgica puede perpetuar las convulsiones. La dosis de carga de la ketamina es de 2 mg/kg, seguida de una infusión de 0,5-5 mg/kg/h. Las dosis más altas pueden tener efectos secundarios significantes.
- Anestésicos inhalados. También han sido utilizados en el estado epiléptico refractario. El isoflurano y el desflurano se han reportado como efectivos en casos altamente refractarios, aunque la hipotensión es un problema común, resulta otro inconveniente la usual recaída del estado tras la retirada del medicamento. El halotano debe ser evitado por su posible toxicidad orgánica. Existe preocupación en relación con el uso del enflurano porque puede precipitar las convulsiones.

A la hora de seleccionar el medicamento en el tratamiento del estado epiléptico refractario deben tenerse en cuenta algunos factores: la duración del estado, la farmacocinética de los medicamentos a utilizar, los ya utilizados y sus complicaciones potenciales, en especial la hipotensión y el riesgo de ventilación mecánica prolongada. El monitoreo continuo con electroencefalograma, junto a la oximetría de pulso y el monitoreo de la presión arterial (invasivo o no) deben emplearse tan pronto sea posible. Debe ser insertado un catéter venoso central y deberán estar disponibles fármacos vasopresores e inotropos. Tanto el propofol como los barbitúricos pueden exacerbar los problemas hemodinámicos de los pacientes que estén inestables (en los casos en que aparece una hipotensión resulta necesario disminuir la velocidad de la infusión y valorar el uso de fluidos y vasopresores). El riesgo de la ventilación prolongada aumenta con el uso de barbitúricos, por lo que la mayoría de los expertos prefiere comenzar el tratamiento con el midazolam en infusión, bastante bien tolerado y que ofrece una rápida resolución de las convulsiones y un corto periodo de sedación. La dosis de tiopental se irá ajustando hasta lograr la supresión de las espigas en el electroencefalograma.

Además de las drogas en infusión continua se mantiene el tratamiento con las antiepilépticas de acción prolongada. La fenitoína/fosfenitoína es la más utilizada.

Algoritmo de tratamiento del estado epiléptico (incluye el refractario):

- Evaluación inicial del estado epiléptico refractario:
 - Realizar el examen neurológico y el examen general (prestar especial atención a la respiración y la hemodinamia).
 - Administrar O₂ con ventilación mecánica (según necesidades).
 - Canalizar 2 venas.
 - Realizar exámenes complementarios (electrolitos, glicemia, toxicología, gasometría, calcio, hemograma, magnesio).
 - Monitorear la oximetría de pulso.
 - Atender con frecuencia los signos vitales.
 - Considerar la administración de glucosa y tiamina por vía i.v.
- Tratamiento inicial. Incluye administrar por la primera vena canalizada el lorazepam (0,1 mg/kg). Como fármacos alternativos pueden emplearse el diazepam (0,1 mg/kg) y el midazolam (0,05 mg/kg), ambos por vía i.v. Luego de esperar 1 min, si no hay respuesta del paciente, es necesario repetir la dosis de lorazepam. Si no hay acceso venoso, 10 mg de midazolam se administran por vía i.m. En la segunda vena canalizada se administra fosfenitoín (20 mg/kg), fenitoína equivalente a 100-150 (FE/min) o fenitoína (20 mg/kg a 25-50 mg/min). Es preciso corregir las alteraciones metabólicas que existan.
- Terapia de segunda línea. Abarca el uso de la fosfenitoína o la fenitoína (5 mg/kg FE), la intubación, la ventilación mecánica, el monitoreo cardiaco continuo incluyendo la presión arterial.

Como parte del tratamiento del estado epiléptico refractario se consideran las siguientes acciones:

- Comenzar el monitoreo continuo del electroencefalograma, además de emplearse el midazolam con una dosis inicial de 0,2 mg/kg (a razón de 2 mg/min).
- Continuar la infusión a 0,1 mg/kg/h e incrementar la dosis hasta que las convulsiones hayan cesado. No se pueden exceder los 5 mg/kg/h.
- Si cesan las convulsiones, hay que continuar por 24 h con las dosis de los fármacos antes de disminuirlas.
- Si las convulsiones persisten después de un lapso de 45-60 min, hay que cambiar a propofol o tiopental.
- Usar vasopresores si es necesario.
- Mantener niveles terapéuticos de fenitoína, de fenobarbital o de ambos.
- Administrar la infusión de propofol: 1-2 mg/kg en 5 min.
- Continuar la infusión regulando la dosis hasta que cesen las convulsiones. La dosis puede llegar hasta 10-12 mg/kg/h preferiblemente por menos de 48 h, si se prolonga no debe ser mayor de 5 mg/kg/h.
- Si cesan las convulsiones, mantener por 24 h.
- Si persisten las convulsiones después de 45-60 min, cambiar a tiopental.
- Tiopental: dosis inicial de 3-5 mg/kg por vía i.v. en 10 min. Se puede repetir hasta el cese de las convulsiones.
- Continuar con la infusión, de 3-5 mg/kg/h por 24 h.

La mayor parte de los enfermos refractarios al tratamiento no anestésico tienen anormalidades metabólicas o lesiones estructurales importantes a las que se asocia una elevada morbilidad y mortalidad. Cuando el estado epiléptico se prolonga más de 60 min, las consecuencias sistémicas tienen que ser prevenidas o tratadas de forma efectiva. Los datos de laboratorio obtenidos durante el manejo inicial del mencionado estado casi siempre revelan su causa.

En los casos de las crisis focales con afectación de la conciencia, el tratamiento inicial con una benzodiazepina por vía i.v. resulta casi siempre útil, pero la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina y otras drogas también pueden ser necesarias para mantener el control de tales crisis. Las causas más frecuentes de la epilepsia parcial continua (EPC) son: el infarto o la hemorragia cerebral, las neoplasias, la encefalitis o las anormalidades metabólicas (principalmente la hiperglicemia no cetoacidótica). Para el tratamiento de la epilepsia parcial continua la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina pueden ser útiles solas o combinadas. A pesar de un tratamiento farmacológico adecuado, la epilepsia parcial continua puede durar años.

Complicaciones

Son varias las complicaciones que pueden aparecer en un paciente con estado epiléptico las cuales dependen del propio estado o ser consecuencias del tratamiento antiepiléptico:

- Complicaciones neurológicas: edema cerebral.
- Complicaciones respiratorias: aspiración y neumonía, edema pulmonar neurogénico, hiperventilación e hipoxia.
- Complicaciones cardiovasculares: arritmias y daño miocárdico, hipertensión arterial e hipotensión arterial.
- Complicaciones metabólicas: acidosis metabólica, acidosis respiratoria, hiperglicemia e hipoglicemia.
- Complicaciones renales: mioglobinuria y necrosis tubular aguda.
- Complicaciones dependientes del tratamiento con anticonvulsivantes: depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, hipotensión arterial e ileoparalítico.
- Otras: rabdomiólisis e hipertermia.

Estas complicaciones deben tenerse siempre presentes para su prevención y tratamiento inmediato. En el caso de las crisis motoras refractarias, el bloqueo neuromuscular puede detener la rabdomiólisis, no obstante el monitoreo con el electroencefalograma continuo se indica para evaluar la persistencia de la actividad eléctrica ictal. La hidratación adecuada y la diuresis forzada con diuréticos de asa pueden prevenir la insuficiencia renal aguda; también la alcalinización de la orina con el uso de bicarbonato puede ser útil.

La acidosis debida al incremento del trabajo muscular o la acidosis respiratoria casi siempre se revierte cuando cesan las crisis motoras, al igual que la hipertermia; si no se resuelve esta complicación, el enfriamiento externo y algún antipirético como el acetaminofén pueden ayudar. Siempre que exista hipertermia las causas infecciosas deben ser excluidas. Debe monitorearse el electrocardiograma del enfermo para realizar una detección precoz de las arritmias. En caso de que exista una hipotensión arterial inducida por los fármacos, sobre todo por barbitúricos, será necesario indicar bolos de volumen y valorar el uso de vasopresores. El estado epiléptico también puede ser epileptogénico. Alrededor del 40 % de los pacientes con un primer episodio desarrollan subsecuentemente epilepsia.

Pronóstico

El índice de mortalidad global entre adultos con estado epiléptico constituye alrededor del 20 % y, los pacientes que presentan un primer episodio tienen un riesgo elevado de episodios futuros de desarrollo de la epilepsia. La mortalidad después de una anoxia varía entre el 69-81 %. Towne y sus colaboradores reportaron una mortalidad del 32 % en pacientes con estado epiléptico.

tico prolongado (más de 60 min) en comparación con el 2,7 % en aquellos pacientes en que el episodio duró entre 30-59 min. El pronóstico es casi siempre malo en los enfermos con episodios de larga duración y son estos los que tienen alteraciones fisiológicas severas. La etiología del estado epiléptico es el más importante predictor de un pronóstico desfavorable. Edades avanzadas de la vida, comorbilidad y una alta puntuación en la escala APACHE II son también factores de riesgo independientes en la mortalidad.

Las causas del estado epiléptico son numerosas y varían según el tipo de pacientes, lo cual resulta útil para poder dividir en categorías las causas de acuerdo con el proceso, agudo o crónico, ya que existen diferencias, tanto en la atención y la respuesta al tratamiento como en el pronóstico.

Los procesos agudos que causan el estado epiléptico incluyen alteraciones metabólicas (disturbios electrolíticos, por ejemplo), sepsis del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, intoxicación por drogas e hipoxia. Los ataques en esta categoría son muchas veces de difícil control y están asociados a una elevada mortalidad, en gran medida aquellos que recurren después de la hipoxia y en ancianos. El estado epiléptico mioclónico después de la hipoxia implica un grave pronóstico y muchas veces no es tratado de manera tan enérgica como otras formas.

Los procesos crónicos que causan estado epiléptico incluyen los pacientes con diagnóstico anterior de epilepsia, en el cual el estado epiléptico se debe a un descontrol o al abandono del tratamiento, a las malformaciones del desarrollo cortical con o sin tumores de lento crecimiento que habitualmente evolucionan a una epilepsia refractaria, la esclerosis hipocámpal, las crisis en el contexto del tétanos crónico y los procesos de larga evolución como los tumores intracraneales o la enfermedad cerebrovascular, que después de un periodo de latencia (semanas o años) pueden llegar al estado epiléptico. En general, los pacientes que enfrentan procesos crónicos responden bien al tratamiento antiepiléptico y se recuperan del episodio agudo de crisis.

El pronóstico del estado epiléptico refractario es malo y su mortalidad oscila entre el 40-60 %. Al igual que el estado epiléptico, los más importantes factores pronósticos son la etiología, la edad, la comorbilidad y, en ocasiones, la duración de las crisis; aunque esto último está bastante influenciado por la etiología. Tratamientos prolongados con barbitúricos, midazolam y propofol también se han asociado a mal pronóstico y a la alta mortalidad, resultados que también han sido atribuidos a la etiología del estado epiléptico refractario.

Bibliografía

- Álvarez, V., Januel J. M., Burnand, B. y Rossetti, A. O. (2012). Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia*, 53, e89.
- Álvarez, V., Januel J. M., Burnand, B. y Rossetti, A. O. (2011). Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*, 52, p. 1292.
- Abou Khaled, K. J. y Hirsch, L. J. (2007). Advances in the Management of Seizures and Status Epilepticus in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin*, 22, pp. 637-59.
- Adams, R. D., Victor, M. y Ropper, A. (1997). *The Principles of Neurology*. Washington: Mac Graw-Hill, p. 234-55.
- Aminoff, M. J. y Simon, R. P. (1980). Status Epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*, 69, pp. 657-66.
- Bleck, T. P. y Klawans, H. L. (1986). Neurologic Emergencies Medical. *Cinicosof NA*, 70 (5), pp. 1177-9.
- Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J. et al. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 17, p. 3.
- Caballero, A. (1989). Estado de mal epiléptico. En Caballero, A. y Hernández, H. *Terapia Intensiva*. Tomo 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. pp. 156-73.
- Chen, J. W. Y. y Wasterlain, C. G. (2006). Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*, 5, pp. 246-56.

- De Lorenzo, R. J., Pellock, J. M., Toovre, A. R. y Boogs, J. G. (1995). Epidemiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol*, 12, pp. 316-25.
- Delgado-Escueta, A., Fong Ch. Y. G. Medina, M. T y Durón, R. (1999). Status Epilepticus: Epidemiología, clasificación y tratamiento. Recuperado de: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/epilepsia-9.htm>
- Drislane, F. W. Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis. Recuperado de: http://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=status+epilepticus&selectedTitle=1%7E150
- Fernandez, A., Lantigua, H., Lesch, C. *et al.* (2014). High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology*, 82, p. 359.
- Fernández-Hernández, S. *et al.* (s. f.). An update on the management of status epilepticus in adults. recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/83ab/004631379e3359a23a8613ce6cda48e509eb.pdf>
- Gaspard, N., Foreman, B., Judd, L. M. *et al.* (2013). Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 54, p. 1498.
- Hantus, S. (2016). Epilepsy emergencies. En Lewis, S. L. (Ed.). Continuum (Minneapolis Minn), 22 (1), pp. 173-90.
- Hauser, W. A. (1990). Status Epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology*, 40 (2), pp. 9-13.
- Höfler, J. y Trinkka, E. (2013). Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*, 54, p. 393.
- Igartua, J., Silver, P., Maytal, J. y Sagy, M. (1999). Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Critical Care Medicine*, 27, p. 9.
- Kilbride, R. D., Reynolds, A. S., Szafarski, J. P. y Hirsch, L. J. (2013). Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*, 18, p. 374.
- Lang, E. S. y Andrushow, J. E. (2006). What Is the Preferred First-Line Therapy for Status Epilepticus? *Ann Emerg Med*, 58, pp. 98-100.
- Lothman, E. W., Bertram, E. H. y Stringer, J. L. (1991). Funcional anatomy of hippocampal seizures. *Prog Neurobiol*, 37, pp. 1-82.
- Lotham, E. (1990). The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 40 (2), pp. 13-23.
- Lowestein, D. H. y Alldredge, B. K. (1988). Status Epilepticus. Current Concepts. Review Articles. *The New Eng J Med*, 38 (14), pp. 970-6.
- Lowestein, D. H. y Aminoff, M. J. (1992). Clinical and EEG features of Status Epilepticus in 29 comatose patients. *Neurology*, 42, pp.100-4.
- Morales García, I. (2009). Tratamiento del estado de mal epiléptico. *Revista del grupo de la SEN*, pp. 30-6.
- Payne, T. A. y Bleck, T. P. (1997). Status Epilepticus. *Critical Care Clinics*, 13 (1).
- Prasad, M., Krishnan, P. R., Sequeira, R. y Al-Roomi, K. (2014). Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD003723.
- Rodríguez García, P. L. (2012). Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico. *Rev Cubana Neurol Neurocir*, 2 (2), pp. 150-66.
- Roth, H. L., Drislane, F. W. (1998). Seizures. *Neurologic Clinics*, 16 (2).
- Runge, J. W. y Allen, F. H. (1996). Emergency treatment of status epilepticus. *Neurology*, 46, p. 6.
- Santamarina, E., Abaira, L. y Toledo, M. (2019). Actualización en el estado de mal epiléptico (status epilepticus). *Med Clin (Barc)*, 153 (2), pp. 70-7. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.013>
- Sung, C. Y. y Chu, N. S. (1989). Status Epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand*, 80, p. 51-6.
- Sutter, R., Marsch, S. y Rüegg, S. (2013). Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *CNS Drugs*, 27, p. 321.
- Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P. y Rüegg, S. (2013). Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*, 54, p. 502.
- Towne, A. R., Pellock, J. M., Ko, D. y De Lorenzo, R. I. (1994). Determinants of mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia*, 35, pp. 27-34.
- Trinka, E., Höfler, J., Zerbs, A. y Brigo, F. (2014). Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*, 28, p. 623.
- Willmore, L. J. (1999). Epilepsy emergencies. The first seizure and status epilepticus. *Neurology*, 51, p. 5.
- Yasiry, Z. y Shorvon, S. D. (2014). The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*, 23, p.167.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad neurológica y con frecuencia, por sus formas de presentación y potenciales efectos devastadores, requieren que sean tratadas en las unidades de cuidados intensivos o intermedios. Los agentes que las pueden causar son varios: bacterias, virus, hongos, parásitos, etc. De acuerdo con los objetivos de esta obra y por ser, dentro de las infecciones del sistema nervioso central la más frecuente, se describirá la meningocéfalitis bacteriana fundamentalmente. No obstante, por su interés y por la forma grave de presentación y esporádica aparición en las unidades de atención al grave, se hablará brevemente sobre la encefalitis por herpes simple. Por último, se mencionarán los aspectos más importantes en la atención de los pacientes inmunocomprometidos con sepsis del sistema nervioso central.

Meningocéfalitis bacteriana aguda

La meningocéfalitis bacteriana aguda (MBA) es una emergencia médica, reconocida como una entidad específica desde la descripción original hecha por Vieusseux en 1805. Su pronóstico fue virtualmente del 100 % fatal. La introducción, por Simon Flexner, de un antisero meningocócico intratecal en 1913 previno algunas muertes, pero el curso clínico de la enfermedad no cambió dramáticamente hasta el advenimiento de la antibioticoterapia sistémica en 1930. A pesar de la existencia de nuevos y efectivos agentes antimicrobianos, la meningitis bacteriana continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Es por eso que el médico está obligado a un reconocimiento precoz de la meningitis, a la determinación del posible agente causal y a la rápida institución de un tratamiento antimicrobiano específico para lograr una supervivencia adecuada y disminuir la incidencia de posibles complicaciones.

Etiología e incidencia

La epidemiología de la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad ha cambiado significativamente en las últimas tres décadas debido a la introducción de vacunas conjugadas para los tres patógenos meníngeos más frecuentes: *Haemophilus influenzae tipo b*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*; los dos últimos son los responsables de la mayoría de los casos en adultos. La *Listeria monocytogenes*, los bacilos gramnegativos, los *Streptococcus* del grupo B y el

Staphylococcus constituyen la mayoría de los restantes casos y por lo general ocurren en situaciones epidemiológicas específicas. Los mayores cambios en la epidemiología han ocurrido en África subsahariana durante la última década, en la que se han eliminado las epidemias causadas por *meningococcus* del serotipo A debido a la vacuna conjugada MenAfriVac (*Serum Institute of India Ltd*, Hadapsur, Pune, India), aunque ha habido, como consecuencia, un incremento de los brotes epidémicos causados por los serogrupos W y C.

La frecuencia relativa con que las diferentes especies bacterianas causan meningitis va a depender de factores como la edad, el área geográfica y el lugar de adquisición (comunitaria o asociada a cuidados sanitarios).

A pesar de la inmunización, en niños menores de un mes siguen siendo frecuentes los casos producidos por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo beta hemolítico grupo B), bacilos gramnegativos entéricos y *Listeria monocytogenes*. Con edad comprendida entre un mes y 9 años, el germen aislado con más frecuencia es *S. pneumoniae*, seguido de *N. meningitidis*. El *meningococcus* es más frecuente en niños de alrededor de 10 años y en adultos jóvenes (hasta los 18 años), mientras que el *neumococcus* vuelve a ser el germen más frecuente en los individuos adultos de todas las edades, seguido por *N. meningitidis*. La *Listeria monocytogenes* presenta frecuencias máximas en el periodo neonatal, en personas de 60 años o más o en pacientes inmunodeprimidos.

En determinadas situaciones especiales (ejemplo: huésped inmunocomprometido) los principales patógenos son: *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, *Cryptococcus spp*, *Mycobacterium tuberculosis* y *L. monocytogenes*. En alrededor del 10 % de los pacientes con meningoencefalitis bacteriana aguda el germen causal no puede ser definido.

La incidencia de meningoencefalitis bacteriana aguda va a variar según el área geográfica, por ejemplo, en Estados Unidos tiene una incidencia de 0,7-0,9/100 000 habitantes anualmente, mientras que en Europa y África es de 10-40/100 000 habitantes al año respectivamente. En el 2016 un estudio documentó 318 000 muertes por esta enfermedad a nivel global (*Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet 2017).

En Cuba también se han producidos cambios importantes en el panorama epidemiológico de la meningoencefalitis bacteriana aguda debido a la política de vacunación seguida por las autoridades sanitarias al incorporar al programa nacional de inmunización la vacuna antimeningocócica de fabricación cubana VA-MENGOC-BC® (1984) y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae b* Vaxem-Hib® (*Chiron Vaccines S.P.A.*, Italia) en 1999, sustituida en el 2005 por la vacuna de fabricación cubana QuimiHib®. La aplicación de estas vacunas en la población cubana ha disminuido ostensiblemente la incidencia por enfermedad meningocócica en el país (en el año 1985 fue de 12,7/100 000 habitantes, mientras que en el año 2017 fue de 0,1/100 000 habitantes), al igual que la mortalidad (de 2,1/100 000 habitantes en 1985 a cero en el 2017). En relación con la meningitis por *H. influenzae b* se ha logrado disminuir la incidencia de la enfermedad, entre el año 1998 y el año 2017, en el 92,3 % en todas las edades. En estos momentos el *S. pneumoniae* pasó a constituir la principal y más letal bacteria causante de este grupo de enfermedades en Cuba (Batlle Almodóvar *et al.* *Rev. Habanera Ciencias Médicas*, 2019).

Los niveles de morbilidad y mortalidad se correlacionan mejor con el organismo específico causante. En un estudio realizado en Estados Unidos entre el 2003-2007 fueron reportados en adultos 1083 casos de meningitis bacteriana; el *S. pneumoniae* fue el responsable del 71 % de los casos, la *Neisseria meningitidis* del 12 %, el *Streptococcus* del grupo B del 7 %, la *H. Influenzae* del 6 %, y la *Listeria monocytogenes* del 4 %.

En Holanda un estudio prospectivo realizado entre el 2006-2014 incluyó 1412 casos de meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad, el 51 % fue causado por *S. pneumoniae*, el 37 % por *N. meningitidis* y el 4 % por *L. monocytogenes*. En África (cinturón subsahariano principalmente) es muy frecuente la meningitis meningocócica, así como la causada por *neumococcus*, esta última debido a la alta prevalencia de coinfecciones por el virus de la inmunodeficiencia

adquirida (VIH). La infección por *Streptococcus suis* es una zoonosis emergente en Asia, sobre todo en Vietnam y Tailandia, relacionada con la exposición a cerdos.

Al *neumococcus*, patógeno más común en adultos, se le ha atribuido una mortalidad de alrededor del 26 %, comparada con el 10 % para la meningitis meningocócica, el 6 % para la *H. influenzae*, el 29 % para la *L. monocytogenes* y el 36 % para la meningitis causada por enterobacterias y pseudomonas.

En un estudio realizado por el autor de este capítulo en el hospital universitario Celestino Hernández de la ciudad de Santa Clara, provincia Villa Clara, Cuba, durante un periodo de 6 años (1982-1987), se analizaron 343 pacientes con enfermedad meningocócica y la letalidad por este tipo de meningitis fue de 6,5 %. El incremento de los niveles de mortalidad en el anciano estuvo entre el 50 y el 80 %, atribuido no solo a la demora en el diagnóstico de una forma atípica de presentación (fiebre y cambios en el estado mental es lo más frecuente) sino también a la coexistencia de una enfermedad debilitante y a los patógenos bacterianos que causan enfermedad en este grupo de edad.

Patogenia de la meningitis bacteriana

El desarrollo de la meningitis bacteriana aguda ocurre a través de cuatro fases interconectadas entre sí: invasión bacteriana del huésped con infección subsecuente del sistema nervioso central, multiplicación bacteriana e inducción de la inflamación en el espacio subaracnoideo y ventrículos, progresión de la inflamación asociada a alteraciones fisiopatológicas y desarrollo del daño neuronal.

Primera fase. Invasión bacteriana e infección del sistema nervioso central:

- Colonización de la orofaringe e invasión del torrente sanguíneo. La mayoría de los patógenos en la meningitis bacteriana aguda se transmiten a través de la vía respiratoria. Determinados componentes de superficie, tales como la cápsula de polisacáridos, fimbria y enzimas bacterianas son cruciales para la adherencia al epitelio nasofaríngeo, la evasión de los mecanismos de defensas locales y la posterior colonización. La integridad de las membranas mucosas es un determinante significativo en la susceptibilidad del huésped a la invasión bacteriana. Las infecciones virales del tracto respiratorio disminuyen las defensas del huésped por disminución de las células ciliadas, los principales patógenos meníngeos (*N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*) segregan enzimas específicas contra la IgA1 (es la Ig predominante en la protección del tracto respiratorio superior) así logran evadir los mecanismos de defensa del huésped. La integridad de las membranas mucosas es importante para determinar la susceptibilidad del huésped a la invasión bacteriana. El cruce del epitelio mucoso y de la membrana basal y la invasión de los pequeños vasos sanguíneos subepiteliales representa uno de los primeros pasos críticos en la patogenia de la meningitis.
- Supervivencia intravascular. La cápsula bacteriana es el factor primario en la supervivencia bacteriana dentro de la sangre, opera contra los anticuerpos circulantes, la destrucción bacteriana mediada por complemento y la fagocitosis de los neutrófilos. La encapsulación es una característica que comparten los principales patógenos meníngeos de origen hematológico (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli* K1 y *Streptococcus* del grupo B). Algunos mecanismos de defensa contrarrestan la actividad antifagocítica de la cápsula bacteriana. Los más efectivos son anticuerpos contra componentes capsulares, los cuales permiten una óptima opsonización de la bacteria y garantiza una eficiente fagocitosis por los polimorfinucleares (PMN) y macrófagos. En ausencia de anticuerpos anticapsulares específicos, la activación no específica de la vía alterna del complemento es el principal mecanismo de defensa del huésped contra los patógenos encapsulados, pues la deposición de C3b sobre la superficie bacteriana facilita la opsonización y la fagocitosis bacteriana. Una muestra de ello es que los pacientes sickléimicos o con problemas funcionales del bazo, con daños en la vía alterna del complemento, están predispuestos a la meningitis por *S. pneumoniae* y los

pacientes con problemas en los componentes terminales del complemento están propensos a infecciones por *N. meningitidis*. Algunas características de la cápsula de polisacárido de los patógenos meníngeos pueden reducir la activación de la vía alterna del complemento. El ácido siálico, que está presente en la mayoría de las células humanas y que bloquea la activación del complemento, también se encuentra en la cápsula de algunos patógenos meníngeos (*Streptococcus* del grupo B [tipo3], *E. coli* [K1], y *Meningococcus* [grupos B y C]).

Estas cápsulas recuerdan las superficies de las células del huésped y son malas activadoras de la cascada alterna del complemento. La cápsula bacteriana también puede impedir la activación de la cascada alterna del complemento mediada por la actividad de la C_3 convertasa. La supervivencia del meningococo se va a producir, específicamente, a través de una lipoproteína (fHbp) que ocasiona una disregulación de las vías del complemento y de la PorA, una proteína de membrana. En el caso de la *Listeria monocytogenes*, tras su llegada al hígado desde el tubo digestivo, supera a los macrófagos hepáticos debido a una fosfolipasa que daña su membrana.

- Invasión meníngea. La barrera hematoencefálica (BHE) mantiene la homeostasis del microentorno del sistema nervioso central a través de la restricción del paso de las macromoléculas, células y patógenos. Para que se produzca una meningitis bacteriana es necesario que un sostenido flujo de patógenos atraviese la barrera hematoencefálica. Una compleja interacción entre células endoteliales y productos bacterianos es necesaria para la instrumentación del cruce bacteriano a través de la barrera. El punto inicial parece ser la adherencia a las células de la microvasculatura endotelial cerebral, facilitada por los receptores de los patógenos meníngeos encontrados en el endotelio de los plexos corooides y capilares cerebrales. En los plexos corooides la invasión de los patógenos meníngeos se ve favorecida por el alto flujo sanguíneo existente, el cual puede entregar un alto número de patógenos a esas estructuras. Una vez que la adhesión haya ocurrido pueden ser diversos los mecanismos por los cuales el patógeno puede migrar a través de la barrera hematoencefálica y ganar el acceso al líquido cefalorraquídeo:
 - Entrada paracelular por disrupción de las conexiones intercelulares endoteliales o por daño endotelial.
 - Transporte transcelular por trancitosis activa o pasiva.
 - Invasión entre las células blancas durante la diapédesis.
 - La invasión no hematógena al líquido cefalorraquídeo por bacterias ocurre en situaciones donde se altera la integridad de las barreras que circundan el cerebro (otitis media, mastoiditis, sinusitis, malformaciones, trauma, neurocirugía).

Segunda fase. Multiplicación bacteriana e inducción de la inflamación en el espacio subaracnoideo y ventricular:

- Multiplicación bacteriana en el líquido cefalorraquídeo. Los mecanismos de defensa están severamente limitados en el espacio subaracnoideo porque los neutrófilos, las células plasmáticas, los componentes del complemento y las inmunoglobulinas son ampliamente excluidos por la barrera hematoencefálica. Las bacterias se pueden multiplicar dentro del líquido cefalorraquídeo casi tan eficientemente como ellas lo pueden hacer *in vitro*, alcanzan hasta 10^9 ufc/mL. Se pueden propagar sobre toda la superficie cerebral y en todo el cordón espinal y extenderse dentro de los espacios de Virchow-Robin a lo largo de los vasos penetrantes. La ausencia de factores del complemento y anticuerpos anticapsulares específicos, necesarios para la opsonización de los patógenos encapsulados, impide la fagocitosis por los macrófagos residentes en las leptomeninges y granulocitos periféricos reclutados. La replicación y autólisis de las bacterias en el líquido cefalorraquídeo lleva a la liberación de componentes bacterianos. Los lipopolisacáridos, el ácido teicoico y los peptidoglicanos son un formidable estímulo para la liberación de proteínas proinflamatorias del huésped.

- Inducción de la inflamación. En modelos experimentales con animales los componentes de la superficie subcapsular bacteriana son los más importantes en la inducción de la inflamación del líquido cefalorraquídeo y en el daño a la barrera hematoencefálica.

Muchas células del cerebro (astrocitos, células gliales, células endoteliales, células del epéndimo y macrófagos residentes) pueden liberar citoquinas y otras moléculas proinflamatorias en respuesta al estímulo generado por la lisis bacteriana. Estas citoquinas actúan junto con los componentes de la superficie bacteriana (por ejemplo: los lipopolisacáridos) e inducen la síntesis de glicoproteínas adhesivas sobre la superficie luminal del endotelio cerebral. Estas glicoproteínas adhesivas (selectinas y moléculas de adhesión intracelular [ICAM-1]) facilitan una adhesión localizada y diapédesis de neutrófilos dentro del líquido cefalorraquídeo.

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la interleucina 1(IL-1) desempeñan el papel de citoquinas precursoras que desencadenan, casi siempre de forma sinérgica, la cascada de mediadores inflamatorios, incluyendo otras interleucinas, quimoquinas, FAP, prostaglandinas, metaloproteinasas de la matriz, óxido nítrico y radicales libres de oxígeno.

En la meningitis bacteriana, las citoquinas son producidas fundamentalmente por macrófagos residentes en las meninges, células gliales, células del epéndimo, células inflamatorias reclutadas y células endoteliales de la microvasculatura cerebral. El incremento en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las concentraciones de FNT-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 es característico de la meningitis bacteriana.

En meningitis experimentales se ha demostrado la existencia de concentraciones elevadas de FNT-alfa en el líquido cefalorraquídeo que persisten hasta 24 h. La actividad mantenida del FNT-alfa se puede explicar por un mecanismo de retroalimentación positiva en la cascada inflamatoria o por estimulación continua a causa de la liberación de productos bacterianos en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento antibiótico causa una rápida lisis de los microorganismos y por tanto una activa liberación de productos de la pared celular bacteriana, lo cual resulta en una significativa elevación de las concentraciones de FNT-alfa en el líquido cefalorraquídeo después del inicio del tratamiento. Se ha planteado que el FNT-alfa es responsable de cambios fisiopatológicos típicos de la meningitis bacteriana aguda, tales como la ruptura de la barrera hematoencefálica, generación de respuesta inflamatoria neutrófila y alteraciones en el metabolismo cerebral, consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral.

Las concentraciones de IL-1 en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana aguda están correlacionadas con los parámetros inflamatorios, las concentraciones de FNT-alfa y con un mal pronóstico. El mecanismo desencadenante de la inflamación meníngea por parte de la IL-1 parece ser independiente del FNT-alfa, aunque pueden tener ambas citoquinas efecto sinérgico en el influjo de leucocitos al líquido cefalorraquídeo. Ambas inducen también otras citoquinas tales como la IL-6, IL-8 y la IL-10.

La IL-6 aparece en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana aguda más tardíamente que el FNT-alfa y la IL-1, pero permanece en él más tiempo que las anteriores. La IL-6 tiene un efecto fundamentalmente proinflamatorio y es un importante inductor de reactantes de fase aguda, fiebre, leucocitosis y activación del complemento y de la cascada de la coagulación. Sus niveles no se han correlacionado con índices de inflamación meníngea ni con la severidad de la enfermedad. Entre los efectos antiinflamatorios de la IL-6 se incluye la inhibición del FNT-alfa y de la producción de IL-1.

La IL-8 es una quimoquina con función quimiotáctica, incrementa la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, que es un prerrequisito para la invasión de los leucocitos dentro del cerebro.

La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria que inhibe la producción de FNT-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 *in vitro* y atenúa el edema cerebral en la meningitis.

Tercera fase. Progresión de la inflamación:

- Invasión de neutrófilos. La migración de neutrófilos hacia el líquido cefalorraquídeo es una característica importante de la meningoencefalitis bacteriana aguda y contribuye a los efectos deletéreos de la inflamación sobre el cerebro. En respuesta a las citoquinas, quimocinas y otros estímulos quimiotácticos los neutrófilos penetran en la membrana basal de la microvasculatura, saliendo del torrente sanguíneo para acumularse en el líquido cefalorraquídeo, donde producen la marcada pleocitosis característica de la enfermedad.
- Radicales libres de oxígeno y óxido nítrico. Cuando los neutrófilos, los macrófagos y la microglia son activados, en un proceso denominado explosión respiratoria, ocurre un incremento en la formación de radicales libres de oxígeno (RLO). La explosión respiratoria es disparada tanto por la fagocitosis, la estimulación directa de los productos bacterianos o por el FNT-alfa. Los radicales libres de oxígeno pueden desempeñar un papel relevante en los cambios fisiopatológicos que se observan en la meningoencefalitis bacteriana aguda. Muchos de los procesos importantes en la meningitis, como la activación de las células del endotelio vascular, la inflamación cerebral, el daño por isquemia/reperfusión, la apoptosis neuronal y el daño neuronal excitotóxico, están vinculados a la generación de los radicales. Los radicales libres de oxígeno también pueden contribuir al daño cerebral, no solo directamente sino también por una sobrerregulación de citoquinas proinflamatorias o por activación de metaloproteinasas de la matriz.

Resultados de varios modelos de meningitis indican que el óxido nítrico (ON) puede tener un efecto perjudicial al contribuir a la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, a las alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la hipertensión endocraneana, el edema cerebral y a las alteraciones del metabolismo cerebral.

- Metaloproteinasas de la matriz. El rol de las metaloproteinasas de la matriz (MPM) en la patogénesis de las enfermedades neuroinflamatorias, incluyendo la meningitis bacteriana, se ha incrementado de manera considerable. Las metaloproteinasas de la matriz pueden degradar las colágenas IV y V, los principales componentes de la lámina basal subendotelial de la barrera hematoencefálica y, por tanto, contribuir a su ruptura. Además, facilitan la migración de leucocitos a través de la barrera y pueden estar involucradas en la muerte de las neuronas y las células gliales. La MPM-9 está elevada especialmente en las meningitis neumocócicas.

Cuarta fase. Desarrollo del daño neuronal.

El daño parenquimatoso cerebral es la más importante consecuencia de la meningoencefalitis bacteriana aguda. Las secuelas neurológicas comprenden síndromes sensoriales y motores, retardo mental, deficiencias en el aprendizaje, ceguera cortical y trastornos convulsivos. La neuropatología de la meningoencefalitis bacteriana aguda incluye inflamación del espacio subaracnoideo (exudado de la base y la convexidad, predominio de polimorfonucleares), inflamación de la vasculatura cerebral (infiltrado inflamatorio en las paredes de los vasos y trombosis de su luz) y evidencias de lesión del parénquima cerebral (edema cerebral, hernia amigdalina, infartos isquémicos).

Los daños se producen a través de los mecanismos patogénicos de la lesión neuronal en el curso de la meningoencefalitis bacteriana aguda:

- Barrera hematoencefálica. El aumento de la permeabilidad de la barrera en la meningitis ocurre a nivel del epitelio de los plexos coroideos y del endotelio de la microvasculatura cerebral. La permeabilidad es resultado de la separación de las uniones intercelulares y de un incremento de la pinocitosis. Las moléculas presentes en la sangre, incluyendo los antibióticos, penetran y aumentan sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo durante la meningitis. Es esta permeabilidad aumentada la que explica que las concentraciones de anti-

bióticos en el espacio subaracnoideo sean cinco veces más altas en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas que cuando no lo están.

- Presión intracraneal. La principal causa de aumento de la presión intracraneal en la meningoencefalitis bacteriana aguda es el desarrollo del edema cerebral, que puede ser vasogénico, citotóxico o intersticial. El edema cerebral vasogénico se produce como consecuencia de un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El edema citotóxico es resultado de un incremento del agua intracelular debido a alteraciones a nivel de la membrana celular y a la pérdida de homeostasis celular. Los mecanismos citotóxicos incluyen la isquemia y los efectos de los aminoácidos excitatorios (glutamato, etc.).

La secreción de la hormona antidiurética también contribuye al edema citotóxico por producción de hipotonicidad del líquido extracelular y el incremento de la permeabilidad del cerebro al agua. El edema intersticial ocurre por un incremento del volumen del líquido cefalorraquídeo, tanto por aumento de la producción de líquido cefalorraquídeo (incremento del flujo sanguíneo en los plexos coroideos) como por disminución de la resorción secundaria al incremento del líquido cefalorraquídeo debido a la resistencia al drenaje a nivel de las vellosidades aracnoideas. En adición al edema cerebral, el incremento del volumen sanguíneo cerebral también contribuye a la hipertensión intracraneal en la meningitis. El aumento de volumen sanguíneo se debe a la hiperemia o a la congestión venosa, precipitada por trombosis venosa, a causa de los procesos inflamatorios que envuelven a las venas.

- Alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La meningitis bacteriana está asociada con marcados cambios en el flujo sanguíneo cerebral. En los estadios iniciales de la enfermedad se observa un flujo sanguíneo cerebral aumentado. En fases más avanzadas de la meningitis este se haya reducido. La reducción del flujo sanguíneo cerebral en la meningitis puede ser global debido a la reducción de la presión de perfusión cerebral (resultado del incremento de la presión intracraneal o de hipotensión sistémica) o focal, como resultado del compromiso vascular de las arterias y venas cerebrales, secundario a la inflamación del espacio subaracnoideo. Los mediadores moleculares que contribuyen a las alteraciones del flujo sanguíneo incluyen al óxido nítrico (vasodilatador), a los radicales libres de oxígeno (vasoconstricción) y a las endotelinas, potentes vasoconstrictores que pueden contribuir al daño isquémico cerebral.
- Neurotoxicidad. Análisis de modelos experimentales y deducciones a partir de estudios clínicos han puesto el foco de atención en la isquemia y los aminoácidos excitatorios (AAE) como probables mediadores de la toxicidad neuronal directa. Si bien, también existen evidencias experimentales de que el FNT-alfa, los radicales libres y el óxido nítrico pudieran desempeñar un rol en la lesión neuronal directa.

Durante la isquemia aumentan las concentraciones de aminoácidos excitatorios en el líquido intersticial cerebral a partir de su liberación de las neuronas isquémicas y de una disminución de su captación por las células gliales. Los aminoácidos excitatorios actúan a través de su unión a receptores en los canales de entrada iónicos de las neuronas, entre los que se encuentran los N-metil-D-aspartato (NMDA), posiblemente el más decisivo para la inducción del daño neuronal. La lesión neuronal mediada por N-metil-D-aspartato es resultado de un incremento del calcio intracelular; su surgimiento depende de la producción de radicales libres de oxígeno y óxido nítrico. Se han encontrado niveles significativamente altos de glutamato en el líquido intersticial cerebral en meningitis neumocócica experimental, lo que evidencia la participación de los aminoácidos excitatorios como mediadores de la lesión neuronal en la meningitis.

El peroxinitrito como causante de daño neuronal se ha convertido en un foco de interés; es resultado de la reacción del superóxido y el óxido nítrico y es altamente citotóxico. Estudios preliminares sostienen la hipótesis de que se produce en el parénquima cerebral durante la meningitis y que la inhibición de sus efectos sobre la mitocondria es neuroprotector.

En la figura 90.1 se resumen los mecanismos fisiopatológicos de la lesión neurológica en la meningoencefalitis bacteriana aguda.

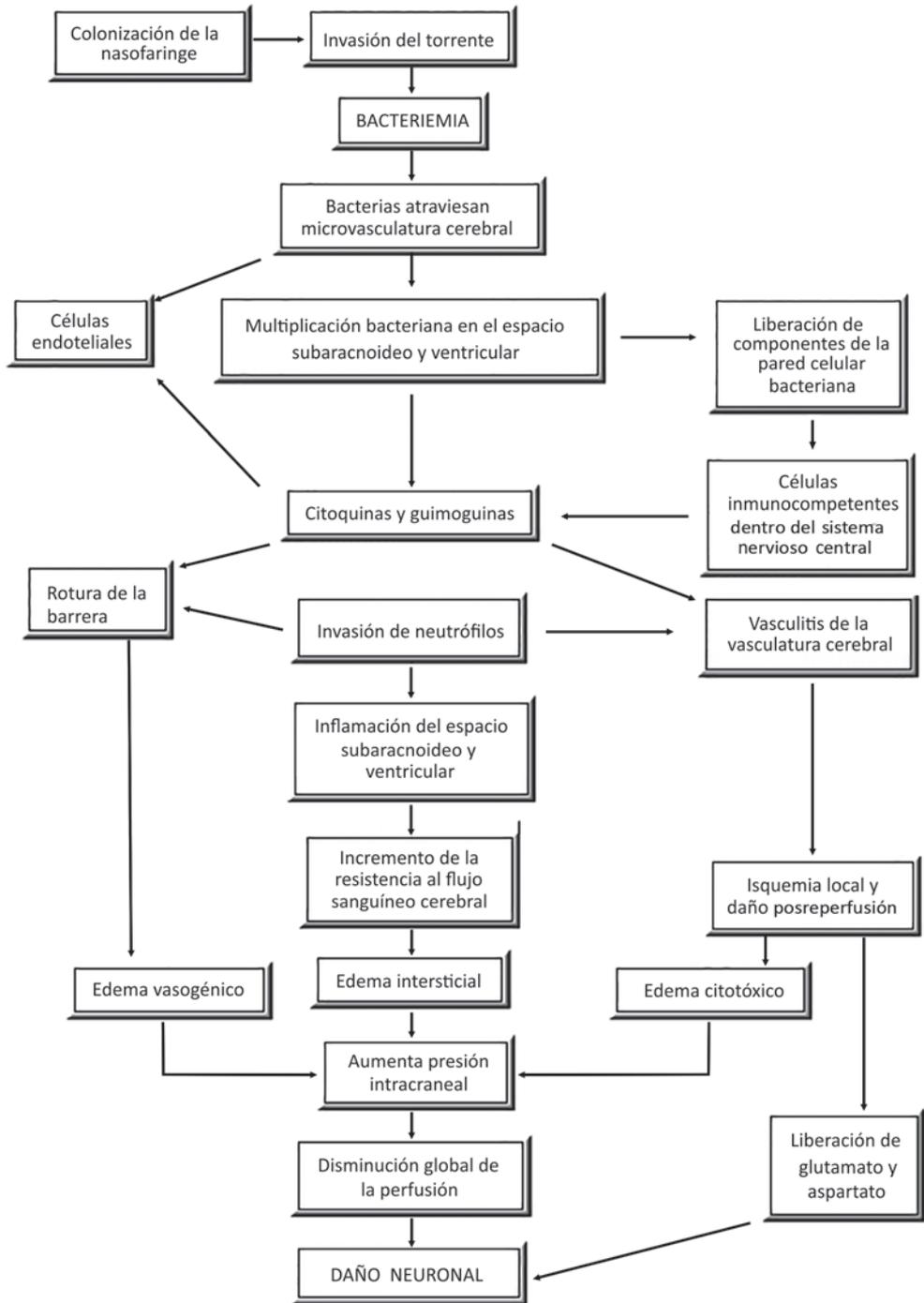


Fig. 90.1. Mecanismos fisiopatológicos de la lesión neurológica en la meningocelalitis bacteriana aguda.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos comunes de la mayoría de las meningitis piógenas son fiebre, cefalea, letargia, vómitos y signos de irritación meníngea y aunque uno o más de ellos pueden estar ausentes en muchos pacientes, casi todos tienen al menos uno de los datos clínicos de la clásica triada de fiebre, rigidez de nuca y disfunción cerebral. Los autores de un estudio, que revisó la precisión del examen clínico en el diagnóstico de la meningitis del adulto, encontraron que el diagnóstico puede ser excluido con la ausencia de fiebre, rigidez de nuca y disfunción cerebral (sensibilidad del 99-100 % para la presencia de uno de dichos datos). Se ha demostrado que la precisión diagnóstica de los signos de Kernig y Brudzinski es escasa, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de meningitis, y la rigidez nucal puede estar presente solo en casos de inflamación meníngea intensa. Se reporta que la acentuación de la cefalea cuando se rota la cabeza horizontalmente con una frecuencia de 2-3 veces/s puede sugerir inflamación meníngea.

Pueden existir pródromos de infección respiratoria alta. Manifestaciones atípicas como convulsiones, ceguera mono- o binocular, sordera, sintomatología inespecífica como irritabilidad o cambios en la conducta, pueden ser las únicas manifestaciones de infección meníngea. Estas presentaciones atípicas son más frecuentes en niños, ancianos o pacientes inmunocomprometidos.

Se describen tres patrones básicos de presentación de la meningoencefalitis bacteriana aguda, el más común es una presentación insidiosa con síntomas inespecíficos (fiebre, malestar, irritabilidad, vómitos) estos síntomas progresan en un periodo nunca mayor de 3-5 días, antes de que la meningitis sea diagnosticada. Un pequeño número de pacientes tienen un curso fulminante y se deterioran rápidamente. Un tercer grupo de enfermos tiene evidencias clínicas de meningitis no fulminante por naturaleza y evoluciona en el transcurso de un día o se mantiene así.

En un 10-20 % de los pacientes se producen parálisis de los nervios craneales (principalmente los pares III, IV, VII y VIII). Las crisis convulsivas se presentan en un 20-30 % de los enfermos (más frecuentes en niños que en adultos), mientras que los signos cerebrales focales son poco habituales (10-15 %), estos pueden ser transitorios o pueden aparecer tardíamente como resultado de una tromboflebitis venosa intracraneal, empiema subdural, absceso cerebral, hemorragia o infarto. El papiledema aparece en menos del 5 % de los casos y con su aparición debe descartarse la posibilidad de lesión intracraneal con efecto masa.

Alrededor del 50 % de las infecciones meningocócicas desarrollan algún tipo de erupción cutánea. En las fases iniciales puede aparecer un exantema eritematoso maculopapuloso que se confunde con otros procesos como la meningitis aséptica por enterovirus; en un periodo de pocas horas aparece la erupción petequiral sugestiva de sepsis meningocócica. No obstante, otras meningitis pueden presentar erupción similar como las causadas por virus (*Coxsackie*, arbovirus), *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, estafilococo dorado, acinetobacter, y en pacientes con endocarditis infecciosa, aunque en estas últimas es mucho menos frecuente. Toda meningitis con erupción petequiral se debe considerar de etiología meningocócica y tratarse como tal, hasta que no se demuestre lo contrario.

Existen una serie de datos clínicos y epidemiológicos que pueden ayudar a distinguir el agente etiológico de la meningitis bacteriana, mientras se espera por la confirmación bacteriológica (Tabla 90.1).

Tabla 90.1. Microorganismos productores de meningoencefalitis bacteriana aguda, según datos clínico-epidemiológicos

Epidemiología	Microorganismo
Contacto con enfermos de meningitis	<i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i>
Presencia de un foco séptico (neumonía, sinusitis, otitis media)	<i>S. pneumoniae</i>
Meningitis recurrente	<i>S. pneumoniae</i>
Rinorrea de LCR Fractura cerrada de cráneo	<i>S. pneumoniae</i> Bacilos gramnegativos
Fractura abierta de cráneo Posoperatorio de neurocirugía	Bacilos gramnegativos <i>Estafilococcus</i>
Tratamiento con esteroides	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>M. tuberculosis</i>
Mieloma múltiple	<i>S. pneumoniae</i>
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i>
Sicklémico	<i>S. pneumoniae</i>
Agammaglobulinemia	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>
Infección por VIH	<i>L. monocytogenes</i> Cytomegalovirus Herpes simple <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Candida aspergillus</i> <i>M. tuberculosis</i>
Leucemia, linfoma	<i>S. pneumoniae</i> Bacilos gramnegativos <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Criptococcus neoformans</i> <i>M. tuberculosis</i>

La frecuencia con la cual las diferentes especies causan meningoencefalitis está en relación con la edad, por lo que este es el primer elemento a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico.

La mayoría de las meningitis de comienzo agudo, que evolucionan en menos de 24 h con signos clínicos rápidamente progresivos son de etiología bacteriana.

La meningitis por *neumococcus* es más frecuente por encima de los 30 años de edad y en pacientes inmunocomprometidos, particularmente con disfunción esplénica, hemoglobinopatías, alcohólicos, con enfermedad de Hodgkin, leucemia o mieloma múltiple. La introducción de las vacunas conjugadas y no conjugadas ha disminuido la incidencia de meningitis neumocócica tanto en niños como en adultos. El *neumococcus* coloniza con frecuencia la faringe. En aproximadamente el 50 % de los pacientes el foco de origen puede ser identificado; por ejemplo, la otitis media aguda y la mastoiditis se observan en el 15 % de los casos, la neumonía en el 25 % y la sinusitis en el 10 % de los enfermos con meningitis por *neumococcus*. Otro hallazgo que distingue a la meningitis por *neumococcus* es su tendencia a recurrir. Cuando esto ocurre deben buscarse desgarros de la duramadre por fracturas de la lámina cribosa o de los senos paranasales y meningocele nasal, episodios repetidos de otitis media y descartar la osteomielitis de la base del cráneo e investigar si hay un defecto inmunitario.

El coma es más frecuente en la meningoencefalitis bacteriana aguda por *neumococcus* que en otras meningitis bacterianas y son particularmente frecuentes las anormalidades de los nervios craneales. Las secuelas neurológicas son más comunes en los pacientes que sobreviven la meningitis por este germen e incluyen: sordera, retraso mental, hidrocefalia, ventriculitis, trombosis venosa cerebral y empiema subdural. Durante los últimos años se ha reportado una resistencia creciente del *neumococcus* a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. Cuba no está ajena a esa problemática; se reporta el 44,3 % de resistencia (Peraza Otaño *et al. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 2016).

La meningitis por *H. influenzae*, con excepción de su preponderancia en el niño pequeño (rara después de los 6 años de edad), tiene pocas características clínicas que puedan distinguirla de la meningitis neumocócica o meningocócica. Su incidencia ha disminuido de forma importante después de la introducción de las vacunas conjugadas. La fuente de infección es generalmente un contacto cerrado, que puede ser con un portador asintomático o que tenga una infección respiratoria alta por *H. influenzae*. Las complicaciones neurológicas asociadas con la meningitis por *H. influenzae* incluyen la sordera (ocurre entre las 24-36 h de iniciada la enfermedad), efusión subdural estéril, trombosis de venas cerebrales y retraso mental. La mortalidad es inferior al 10 % y las secuelas neurológicas son escasas cuando se trata de forma precoz.

La meningitis meningocócica puede estar o no acompañada de meningococemia; es más frecuente en niños y adultos jóvenes y en los meses de verano e invierno. La presencia de otro sitio activo de infección es rara. La enfermedad puede asociarse a una conducta agresiva y agitada al inicio. Las Petequias en la piel (Fig. 90.2) y en la conjuntiva son importantes indicios para el diagnóstico, aunque pueden estar ausentes en la mitad de los casos o verse en otras meningitis.

En contraste con otras meningitis, las complicaciones no neurológicas como la coagulación intravascular diseminada y el *shock* son comunes. Complicaciones neurológicas como el coma, convulsiones, empiema subdural y ventriculitis son reportadas con menos frecuencia. El pronóstico de la forma meníngea pura es bueno (cuando es diagnosticada y tratada a tiempo la letalidad no supera el 5 %), no así cuando se asocia a meningococemia (la letalidad oscila entre el 20-50 %). En el estudio mencionado y realizado por el autor de este capítulo, la letalidad por meningococemia fue del 40,6 %. La meningococemia es la forma más temida de la enfermedad, puede ser aguda o crónica, estar asociada o no a meningitis (28,9 % de los casos en la serie analizada) y puede cursar con o sin *shock*. Alrededor del 10 % de los enfermos con sepsis meningocócica desarrollan un cuadro clínico de inicio abrupto y evolución sobreaguda, caracterizado por hiperpirexia, escalofríos, cefalea, gran postración, púrpura de aparición precoz que tiende a confluir y extenderse, con o sin manifestaciones neurológicas agudas, *shock*, síndrome de Waterhouse-Friederichsen por apoplejía suprarrenal y con frecuencia signos de coagulación intravascular diseminada (CID).



Fig. 90.2. Petequias cutáneas en paciente joven con meningococemia.

El fallo de bomba (miocarditis) y la insuficiencia respiratoria aguda (edema pulmonar lesional) son habitualmente los eventos terminales. La mortalidad en la meningococemia fulminante es prácticamente del 100 %. El *shock* es la complicación más grave que puede presentarse en este tipo de enfermo y se asocia a un pronóstico sombrío, pero es bueno aclarar que es consecuencia de la bacteriemia y no de la insuficiencia suprarrenal aguda. El hecho de que la meningococemia fulminante ocurra sin hemorragia suprarrenal, el cortisol sérico esté por lo general normal o alto y que los pacientes que se recuperan no desarrollen una enfermedad de Addison apoyan esta hipótesis. Otra situación que puede contribuir al *shock* es el fallo de bomba a causa de la miocarditis intersticial aguda que provoca esta enfermedad. La miocarditis intersticial aguda fue constatada en el 36,7 % de las autopsias de los fallecidos por enfermedad meningocócica, en la serie antes mencionada. Como se dijo con anterioridad, después de incorporar al programa nacional de inmunización la vacuna antimeningocócica de fabricación cubana la incidencia de meningitis meningocócica en Cuba ha disminuido ostensiblemente.

La *Listeria monocytogenes* es la cuarta causa más común de meningoencefalitis bacteriana aguda en todos los grupos de edades y casi siempre asociada con meningitis en el neonato, en el anciano o en adultos inmunocomprometidos. El inicio con convulsiones de una meningoencefalitis bacteriana aguda en el adulto aumenta la probabilidad de que sea este patógeno el agente etiológico. Han sido reportados casos relacionados con la ingestión de comida contaminada. Este germen puede causar paresia de pares craneales (sobre todo V, VI, VII, IX, X) junto a signos de vías largas (hemiparesia, hemihipoestesia) y signos cerebelosos ipsilaterales o contralaterales, por su peculiar tendencia a afectar también el rombencéfalo. La tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo puede ser negativa en el 50 % de los casos o puede ser reportado como un difteroido contaminante. Puede presentarse al inicio una pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo y sugerir erróneamente un proceso viral u otro no bacteriano. La *Listeria monocytogenes* es resistente a las cefalosporinas de tercera generación por lo que si se sospecha su existencia se debe evitar la monoterapia como tratamiento empírico.

La meningoencefalitis por gérmenes gramnegativos es más frecuente en el neonato o como una infección adquirida en el hospital. Trauma de cráneo, procedimientos neuroquirúrgicos y deficiencias en las defensas del huésped son hallazgos epidemiológicos asociados. Los agentes causales más frecuentes son *E. coli* y *Klebsiella spp* en el neonato y *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en el adulto. El autor de este capítulo tuvo la experiencia de un brote de 10 casos de meningitis por *P. aeruginosa*, secundaria a raquianestesia, en púerperas. La meningitis por gramnegativos se asocia a una alta mortalidad.

La meningitis por *estreptococcus* del grupo B se ve generalmente en el neonato, muchas veces en asociación con complicaciones obstétricas y el cuadro clínico no difiere de otras meningitis piógenas neonatales.

El *estafilococcus* como agente etiológico de la meningoencefalitis bacteriana aguda aparece con más frecuencia en asociación con derivaciones del sistema nervioso central, otros procedimientos neuroquirúrgicos, focos de infección parameningea, u, ocasionalmente, septicemia estafilocócica. La *S. epidermidis* infecta con más frecuencia las derivaciones, mientras que heridas infestadas, abscesos y septicemias se asocian usualmente a *S. aureus*.

Diagnóstico

Una vez considerado el diagnóstico de meningitis, basado en las manifestaciones clínicas del paciente, debe ser realizada una punción lumbar (PL). La punción lumbar más un estudio minucioso del líquido cefalorraquídeo son de suma importancia en la confirmación del diagnóstico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, cuando existen signos que hacen sospechar de la existencia de hipertensión endocraneana (lesión intracraneal con efecto masa, deterioro importante de la conciencia o papiledema, por ejemplo), este procedimiento se debe diferir hasta que no se haga una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y la situación pueda ser esclarecida. Teniendo en cuenta la rapidez con que puede progresar la enfermedad, una demora en el inicio del tratamiento puede ser fatal, por lo que si se va a demorar la realización de la punción lumbar se deben tomar muestras para hemocultivos e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico antes de la realización de la tomografía. La administración previa de antibióticos tiende a tener mínimos efectos sobre la química y la citología del líquido cefalorraquídeo, pero puede reducir la positividad de la tinción Gram y de los cultivos y el patógeno puede ser aislado en la mayoría de los pacientes hasta varias horas después de la administración de antibióticos, con la excepción del *meningococcus*.

Se han establecido algunos criterios para realizar una tomografía axial computarizada de cráneo, antes de la punción lumbar en pacientes adultos con sospecha de meningitis, con el objetivo de evitar la aparición de herniación cerebral. Estos criterios son los siguientes:

- Inmunodepresión (infección por VIH, tratamiento inmunosupresor o después de un trasplante renal).
- Historia de enfermedad del sistema nervioso central (lesión con efecto de masa, ictus, infección local).
- Convulsión reciente (dentro de la semana previa, algunos expertos no hacen punción lumbar en pacientes con convulsiones prolongadas, o la retardan 30 min en pacientes con convulsiones de corta duración).
- Edema de la papila.
- Nivel de conciencia anormal (Glasgow <10 puntos).
- Déficit neurológico focal.
- Edad mayor de 60 años.

Estudios de laboratorio

Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo. El recuento leucocitario en el líquido cefalorraquídeo de una meningoencefalitis bacteriana aguda no tratada está aumentado como evidencia de la respuesta inflamatoria. Generalmente las cifras oscilan entre 500-2000 leucocitos por mm³ como promedio. Predominan los polimorfonucleares que alcanzan entre el 80-95 % del recuento total. Se considera de mal pronóstico cuando aparecen pocas células y el líquido cefalorraquídeo aparece turbio debido a la alta concentración de bacterias. Hay que tener presente que la tercera parte de las meningitis virales tienen un predominio de polimorfonucleares en el estudio inicial del líquido cefalorraquídeo, mientras que el 10 % de las meningitis bacterianas pueden tener inicialmente un predominio linfocitario. Existen otras causas de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo no relacionadas con la meningoencefalitis bacteriana aguda, como la

punción lumbar traumática, la hemorragia subaracnoidea o las convulsiones generalizadas, las que deben tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial.

Las cifras de glucosa en el líquido cefalorraquídeo habitualmente son inferiores a 40 mg/dL y el índice de glucosa sérica es $<0,31$ (valor normal: 0,6) considerado este último más exacto. A causa de la disrupción de la barrera hematoencefálica las cifras de proteínas en el líquido cefalorraquídeo están elevadas y exceden a menudo los 100 mg/dL. Es oportuno señalar que pueden existir casos con examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo normal y el cultivo ser positivo. Aunque es raro, en caso de ocurrir, lo más probable es que el germen causal sea una bacteria; en esta situación es prudente realizar hemocultivos, buscar otras fuentes probables de sepsis y, si se sospecha la existencia de una meningitis, iniciar tratamiento antibiótico empírico. Por ejemplo: en un análisis del líquido cefalorraquídeo realizado en 216 pacientes con enfermedad meningocócica, 35 tenían el líquido cefalorraquídeo normal al ingreso (16,2 %), pero 18 de ellos (51,4 %) tuvieron positivo el cultivo del líquido cefalorraquídeo. Un estudio prospectivo de 696 pacientes con meningococcal bacteriana aguda encontró que el 12 % de los pacientes no tenían ningún hallazgo en el líquido cefalorraquídeo compatible con meningococcal bacteriana aguda. En pacientes con neutropenia, con tratamiento antibiótico previo o con presentación precoz de la enfermedad, el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo puede ser poco esclarecedor. Con esto se pretende subrayar que el espectro de la citoquímica del líquido cefalorraquídeo en la meningitis es muy amplio y la ausencia de uno o más de sus hallazgos típicos es de poco valor.

Muchos estudios en adultos y en niños han llegado a la conclusión de que no existe una única variable que pueda excluir con certeza la meningococcal bacteriana aguda cuando el conteo de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo está elevado. En niños con meningitis se han estudiado diferentes sistemas de puntuación para intentar mejorar la predicción del riesgo de meningitis; por ejemplo, con el *Bacterial Meningitis Score* se ha logrado un valor predictivo negativo para la meningitis bacteriana de un 99,9 %, sin embargo, en adultos los diferentes modelos matemáticos de predicción de riesgo utilizados no han ofrecido resultados suficientemente firmes como para recomendar su empleo en la práctica clínica. Queda claro que no existe un modelo 100 % exacto y no existe un patrón estándar único en el diagnóstico de la meningococcal bacteriana aguda. En aquellos casos en que los hallazgos citoquímicos del líquido cefalorraquídeo no sean los típicos de una meningococcal bacteriana aguda, hay que analizar individualmente antecedentes, epidemiología, hallazgos en el examen físico y resultados de otros exámenes de laboratorio. Por ejemplo, si se recibe a un paciente joven con un cuadro febril, disfunción mental, hipotensión y taquicardia con 100 células en el líquido cefalorraquídeo y predominio de linfocitos, no se puede excluir la posible etiología bacteriana del cuadro clínico y por tanto el tratamiento antibiótico empírico inicial es mandatorio. En la tabla 90.2 se resumen los hallazgos típicos del líquido cefalorraquídeo en diferentes infecciones del sistema nervioso central.

Tabla 90.2. Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en infecciones del sistema nervioso central

Diagnóstico	Células/mm ³ (predominio)	Glucosa (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)	Tinción específica
Normal	0-5 linfocitos	45-75	15-45	-
Meningitis bacteriana	500-20 000 PMN	<45	>100	Positiva en el 75 %
Meningitis granulomatosa (TB, hongos)	100-1000 linfocitos	<45	>60	Positiva <25 %
Meningitis viral	100-1000 linfocitos	Normal	50-100	-
Infección parameningea	<500	Normal	Normal o >60	Negativa

Otros estudios de laboratorio. El lactato en el líquido cefalorraquídeo es un biomarcador rápido, útil y sensible para el diagnóstico de meningitis bacteriana cuando se usa el valor de 6 mmol/L como valor discriminante. Dos metaanálisis, uno de 25 estudios (1692 pacientes) y otro de 31 estudios (1885 pacientes) concluyeron que la exactitud diagnóstica del lactato en el líquido cefalorraquídeo fue superior a la del estudio de leucocitos, glucosa y concentración de proteínas, en la diferenciación entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica, si bien la sensibilidad fue baja en aquellos pacientes que recibieron antibióticos antes de la realización de la punción lumbar.

Si las cifras de ácido láctico en el líquido cefalorraquídeo son <3 mmol/L (rango normal) sugieren la etiología no bacteriana de la meningitis y si son >6 mmol/L apoyan con fuerza la causa bacteriana. Los niveles entre 3-6 mmol/L de lactato en el líquido cefalorraquídeo podrían sugerir meningitis bacteriana en fase inicial, meningitis bacteriana parcialmente tratada o una meningitis viral complicada (compromiso encefálico importante, por ejemplo). A este examen se le ha dado un valor pronóstico ya que una disminución rápida del lactato en el líquido cefalorraquídeo durante el tratamiento es indicativa de buen pronóstico. No obstante, a este examen se le atribuye una baja especificidad, porque existen otros procesos infecciosos (meningitis tuberculosa, meningitis por hongos) o no infecciosos (isquemia cerebral, trauma de cráneo, estado epiléptico) que también elevan su concentración en el líquido cefalorraquídeo.

La medición en el líquido cefalorraquídeo de los niveles de proteína C reactiva han sido utilizados para ayudar al diagnóstico diferencial entre una meningitis piógena y una aséptica y se han reportado altos porcentajes de sensibilidad y especificidad para la prueba, pero existen estudios que han demostrado superposición de los resultados de ambos grupos y algunos errores en los diseños de las investigaciones, por lo que las evidencias actuales son insuficientes para confiar en este examen para diferenciar entre meningitis piógena y aséptica. A pesar de ello se ha sugerido que niveles normales de este reactante en suero y en el líquido cefalorraquídeo se asocian a un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Las concentraciones séricas elevadas de procalcitonina ($>0,2$ ng/mL) también se han señalado como útiles para diferenciar la meningitis de causa bacteriana de la viral. Metaanálisis recientes avalan la exactitud de la PCT sérica en la diferenciación de la meningitis viral de la bacteriana, con sensibilidad del 95 % y especificidad del 97 %.

Pruebas diagnósticas para determinar la etiología de la meningitis bacteriana. Independientemente de que los datos clínicos y el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo pueden hacer llegar al diagnóstico de la meningoencefalitis bacteriana aguda, es necesario hacer un diagnóstico microbiológico preciso que confirme esta hipótesis.

- Tinción Gram del líquido cefalorraquídeo. La coloración Gram del líquido cefalorraquídeo es el primer examen que se debe realizar, pues puede dar una información rápida y eficaz acerca del germen causal. Su positividad es superior al 80 % en los casos de meningitis bacteriana no tratadas. La sensibilidad de la prueba disminuye al 60 % cuando existe tratamiento antibiótico previo o la concentración bacteriana es inferior a 10^{-5} elementos por mililitro. Se ha postulado que la citocentrifugación del líquido cefalorraquídeo aumenta las posibilidades de la positividad de Gram del líquido cefalorraquídeo. Un *diplococcus* grampositivo sugiere infección por *neumococcus*, un *diplococcus* gramnegativo sugiere *meningococcus* y un cocobacilo gramnegativo, pequeño y pleomórfico, sugiere infección por *Haemophilus influenzae*. En la tinción de Gram, la *L. monocytogenes* recuerda con frecuencia (lectura errónea) a un *neumococcu* y ocasionalmente a un *estreptococcu*. Sin embargo, un bastón grampositivo debe ser considerado *L. monocytogenes* hasta que no se demuestre lo contrario. En estas situaciones podría ayudar el hecho de que los pacientes con meningitis por *Listeria* tienen aproximadamente igual número de linfocitos y polimorfonucleares en el líquido

cefalorraquídeo y además la glucorraquia es relativamente normal. Aunque no exenta de falsos positivos, la tinción de Gram es un procedimiento rápido, económico y altamente específico para establecer la causa de la meningitis bacteriana.

- Cultivo del líquido cefalorraquídeo. Es necesario para la confirmación del agente etiológico, pero no se puede disponer rápidamente de sus resultados, por lo que no es útil en la valoración del tratamiento antibiótico inicial. Su positividad oscila entre el 70-85 % en los casos que no han recibido tratamiento antimicrobiano previo.
- Hemocultivos. Se deben tomar dos muestras para hemocultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Aproximadamente el 50-90 % de los pacientes con meningitis bacteriana tienen un hemocultivo positivo (en la meningitis meningocócica el porcentaje es más bajo). La positividad del hemocultivo puede ser útil en los casos en que no se obtenga muestra de líquido cefalorraquídeo antes del tratamiento antibiótico.
- Exámenes rápidos. Existen algunos métodos que son útiles en la detección rápida del antígeno bacteriano en el líquido cefalorraquídeo, entre ellos está la prueba de aglutinación del látex. Esta técnica utiliza antiseros específicos contra polisacáridos capsulares para detectar la presencia de antígenos bacterianos en el líquido cefalorraquídeo. Tiene la ventaja de ser rápida (no demora más de una hora) y su positividad no depende de la existencia de microorganismos viables en el líquido cefalorraquídeo; puede ser positiva en los casos con tinción Gram y cultivos negativos, como suele ocurrir en las meningitis parcialmente tratadas. Sin embargo, en un estudio realizado a 176 pacientes con meningitis y cultivo negativo, que habían recibido antibióticos antes de la punción lumbar, no se observó ninguna prueba de aglutinación del látex positiva, por lo que se concluye que el exámen tiene una sensibilidad reducida en aquellos casos en los que es más necesario, resulta costoso y no aporta valor diagnóstico añadido a los estudios convencionales del líquido cefalorraquídeo. Debido a su costo, a la baja sensibilidad y a que puede arrojar resultados falsos negativos, actualmente, no se aconseja el uso rutinario de la aglutinación con latex en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana.
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Ha sido empleada para detectar ADN microbiano en pacientes con meningitis bacteriana. Este examen tiene una alta sensibilidad y especificidad y tiene además la ventaja de que también puede documentar una infección meníngea por virus. La reacción en cadena de la polimerasa aplicada al estudio del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana supera ampliamente en sensibilidad y rapidez a los métodos bacteriológicos convencionales en la detección de patógenos bacterianos y resulta de especial utilidad en los enfermos previamente tratados con antimicrobianos, aunque no sustituyen a los cultivos, los que son necesarios para estudiar la sensibilidad del germen.

Actualmente existen *kits* múltiples que permiten la rápida identificación de varios patógenos causantes de meningitis y encefalitis (*E. coli K1*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *cytomegalovirus*, *enterovirus*, herpes simple virus 1, herpes simple virus 2, *human herpes virus 6*, *human parechovirus*, *Varicella zoster*, *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*).

Imagenología

Los estudios imagenológicos son por lo general útiles en el diagnóstico de las complicaciones que se producen en el curso de la meningoencefalitis bacteriana aguda.

- Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo. Puede ser normal en una meningoencefalitis bacteriana aguda o puede mostrar un realce de las meninges y el epéndimo con ensanchamiento de las cisternas basales y de los surcos corticales como resultado de la

acumulación de exudado purulento y de la convexidad de los hemisferios. Estas anomalías influyen muy poco en el diagnóstico de la meningitis y en su manejo. La utilidad de la tomografía axial computarizada en la sospecha de meningoencefalitis bacteriana aguda está en el diagnóstico de las complicaciones de la infección, como pueden ser el empiema subdural, el absceso cerebral, la hidrocefalia, el infarto cerebral y el edema cerebral, o en la exclusión de otras patologías del sistema nervioso central como tuberculoma, cisticercosis, encefalitis por herpes virus, leucoencefalopatía multifocal etc. Por lo que la indicación de la tomografía en un paciente con meningitis no es rutinaria, sino que quedaría reservada, en principio, para aquellos casos en los que persiste el déficit neurológico focal, existan cultivos de líquido cefalorraquídeo persistentemente positivos, a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado, y en los casos con persistente elevación de los leucocitos polimorfonucleares en el líquido después de 10 días de tratamiento. También se indica en los pacientes con meningitis recurrente.

- Resonancia magnética nuclear (RMN). Aunque también es útil en el diagnóstico de las complicaciones de la meningoencefalitis bacteriana aguda, su uso es limitado en el paciente crítico con meningoencefalitis bacteriana aguda. Tiene sus ventajas en la demostración de enfermedades con alteraciones en la mielinización (encefalitis, por ejemplo) y en lesiones de fosa posterior.

Las complicaciones de la meningoencefalitis bacteriana aguda detectadas por neuroimagen pueden ser:

- Edema cerebral.
- Dilatación transitoria de los ventrículos.
- Ventriculitis.
- Hidrocefalia.
- Infarto cerebral.
- Efusión cerebral o empiema.
- Absceso cerebral.
- Trombosis de senos venosos.
- Hemorragia cerebral.
- Infarto medular.

Complicaciones

Las complicaciones en la meningoencefalitis bacteriana aguda son frecuentes. El primer estudio clínico prospectivo para determinar las complicaciones neurológicas y sistémicas durante la fase aguda de la meningoencefalitis bacteriana aguda fue realizado por Pfister y publicado en 1993, en su serie el 50 % de los pacientes desarrollaron complicaciones del sistema nervioso central. Este trabajo confirmó que complicaciones como la vasculitis, la hidrocefalia y la trombosis de senos venosos requieren de un seguimiento estrecho del paciente y de la realización de tomografías evolutivas para garantizar un tratamiento óptimo.

Las complicaciones de la meningoencefalitis bacteriana aguda pueden ser neurológicas y extraneurológicas o sistémicas; dependen de la edad del paciente y su estado general, de la rapidez o no con que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento, así como del germen causal. Las complicaciones sistémicas son más frecuentes en los pacientes con sepsis meningocócica.

Las complicaciones se presentan de diferentes formas en el transcurso de la enfermedad:

- Paciente en el que persiste la fiebre después de varios días con tratamiento antibiótico. En estos casos lo más frecuente es que exista una efusión subdural, arteritis, infección nosocomial (neumonía, sobre todo) o fiebre por drogas.

Las efusiones subdurales son relativamente frecuentes (20-50 %), en la mayoría de los casos son estériles y se reabsorben cuando el proceso inflamatorio cesa. Cuando estas efusiones se demuestran con una tomografía axial computarizada en un paciente con fiebre prolongada, la posibilidad de que se desarrolle un empiema subdural aumenta.

- Fiebre que reaparece durante el tratamiento antibiótico, después de un periodo afebril. Se debe descartar cualquier foco supurativo intra- o extracraneal (recordar que pueden existir metástasis sépticas secundarias a bacteriemia), infección nosocomial o fiebre por drogas.
- Prolongación del estado de estupor o del coma o su progresión. Pensar en hipertensión endocraneana por edema cerebral difuso, hidrocefalia (comunicante o no) o efecto de masa de un foco supurativo intracraneal.
- Convulsiones. Su incidencia oscila entre el 20-30 %, obedecen a múltiples causas: cerebritis, absceso cerebral, empiema o efusión subdural, infarto cortical por vasculitis, disturbios electrolíticos, hipoglucemia, hiperpirexia o neurotoxicidad por penicilina.
- Existencia de un déficit neurológico focal. En esta situación puede haber toma de pares craneales (10-20 %) y que habitualmente es transitoria. La persistencia de un signo neurológico focal sugiere empiema subdural, absceso cerebral o trombosis de senos venosos o venas corticales. También puede existir defecto motor secundario a infarto cerebral por vasculitis.

Las complicaciones tardías como sordera, retraso mental y epilepsia secundaria son más frecuentes como secuelas de las meningitis en niños. Las complicaciones como el *shock*, CID, miocarditis y otras no neurológicas son más frecuentes en la infección meningocócica. En este tipo de enfermo, con una miocarditis grave durante la fase aguda de la enfermedad, puede persistir como secuela un déficit importante en la función sistólica cardiaca. El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética es una complicación endocrina que puede aparecer en los enfermos con meningoencefalitis bacteriana aguda.

Factores pronósticos

Son varios los hallazgos clínicos y de laboratorio que en la literatura se han descrito asociados a un mal pronóstico. Los que con más frecuencia se mencionan son: el coma en el momento del ingreso, una edad >60 años, una historia de convulsiones antes del ingreso o su existencia durante la admisión o antes de las primeras 24 h del ingreso, la presencia de *shock* al ingreso, la ausencia o escasez de celularidad en el líquido cefalorraquídeo o líquido cefalorraquídeo con cultivo positivo y escasa pleocitosis, la existencia de menos de 5000 leucocitos/mm³ en periferia, menos de 100 000 plaquetas/mm³, hipoglucoemia y la necesidad de ventilación mecánica.

Según la experiencia del autor de este capítulo, en la enfermedad meningocócica, además de los mencionados, también se ha señalado que la hiperpirexia, la púrpura de aparición precoz o confluyente, la ausencia de signos meníngeos y la acidosis metabólica manifiesta en las primeras 12 h del ingreso son signos de mal pronóstico. Con su experiencia, y particularmente en el caso de esta enfermedad, se ha visto que el diagnóstico tardío se comporta como otro factor de mal pronóstico, al igual que la hipocapnea mantenida en los pacientes que reciben ventilación artificial. También se ha observado en esta enfermedad que el *shock*, la púrpura, el coma y la acidosis metabólica son, de forma general, los factores asociados a mayor mortalidad y, en los pacientes fallecidos con meningitis meningocócica, la asociación de factores más frecuente fue la del coma y una edad >30 años, mientras que en la meningococemia lo han sido la existencia de *shock* con púrpura, o la de estos dos factores asociados a hipocelularidad del líquido cefalorraquídeo y a toma de la conciencia. La existencia de 5 o más de estos factores al ingreso se relacionó con el 76,7 % de letalidad en la serie analizada.

Estudios con diseños metodológicos rigurosos, han permitido identificar diversos factores de riesgo para un pronóstico desfavorable en la meningoencefalitis bacteriana aguda. Los más

potentes factores de riesgo para un pronóstico desfavorable han sido la edad avanzada, la presencia de otitis o sinusitis, la ausencia de exantema petequial, una baja puntuación en la escala Glasgow, APACHE >13, taquicardia, hemocultivo positivo, trombocitopenia y recuento leucocitario bajo en el líquido cefalorraquídeo. Con la interpretación de dichos datos se puede afirmar que los factores de riesgo más potentes que predicen un pronóstico desfavorable son aquellos que indican un compromiso sistémico, un bajo nivel de conciencia y una etiología debida a *neumococcus*. El manejo de los enfermos con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria aguda o deterioro neurológico requiere del ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Tratamiento

Debido a la potencial morbimortalidad de la meningitis bacteriana aguda, una demora en el inicio del tratamiento puede ser fatal.

Tratamiento antibiótico empírico

Un tratamiento antimicrobiano empírico es vital y debe iniciarse una vez hecho el diagnóstico presuntivo. Se insiste en el hecho de que la existencia de papiledema, focalización neurológica u otro signo que sugiera aumento de la presión intracraneal contraindica la punción lumbar hasta que no se realice una tomografía axial computarizada de cráneo que muestre si existe o no una lesión intracraneal con efecto de masa, pero no impide iniciar el tratamiento antibiótico previa toma de muestra para el hemocultivo. El tratamiento con antibiótico 1-2 h antes de la punción lumbar no disminuye de forma significativa la sensibilidad diagnóstica del cultivo del líquido cefalorraquídeo ni modifica la histoquímica de este. Se ha comprobado que la administración de antimicrobianos adecuados y con prontitud es un determinante mayor para la supervivencia o para menores secuelas neurológicas de los pacientes con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, a la vez que el retardo en el inicio del tratamiento es un factor de riesgo independiente y significativo en la mortalidad por meningitis bacteriana. Entre las causas más frecuentes de demora en el inicio del tratamiento están la presentación atípica y la demora en la realización de la tomografía axial en aquellos enfermos donde la punción lumbar está contraindicada. En esta situación la toma de muestra para hemocultivos y el tratamiento con antibióticos y dexametasona (en caso de que esta estuviera indicada) se harán antes de la realización de la tomografía. El posible sobreuso de antibióticos que pudiera traer como consecuencia esta conducta en pacientes sospechosos de meningitis sería el costo a pagar por el logro del objetivo de optimizar el pronóstico de los pacientes con meningitis bacteriana.

A la hora de seleccionar el antibiótico adecuado hay que tener en cuenta algunos factores:

- Penetración del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo y actividad bactericida en este.
- Patógenos más probables de acuerdo con la edad, sensibilidad antibiótica y estado de salud previa del paciente, se incluye la historia epidemiológica reciente (contacto con enfermos de meningitis, infección respiratoria o de los oídos reciente, uso reciente de antibióticos).

El enfoque terapéutico empírico de la meningoencefalitis bacteriana aguda ha variado en los últimos años, se tiene en cuenta el incremento mundial de la resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas de algunas cepas de *S. pneumoniae*; aunque las cefalosporinas de tercera generación continúan siendo el antibiótico de elección en la mayoría de los casos. Cuba no es una excepción, ya en el periodo comprendido entre los años 2012-2013 se reportaron 6 cepas de *neumococcus*, de 127 aisladas, resistentes a la penicilina y 2 de ellas lo eran también al ceftriaxone. En la tabla 90.4 se muestra el tratamiento antibiótico empírico recomendado, cuando se sospecha meningoencefalitis bacteriana aguda, según la edad y el estado previo de salud.

Tabla 90.4. Meningitis bacteriana aguda. Tratamiento antimicrobiano empírico

Grupo de pacientes	Patógeno probable	Antibiótico de elección
Pacientes inmunocompetentes		
<1 mes	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i> Especies de <i>Klebsiella</i>	Ampicilina más cefotaxima Ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E. coli</i>	Cefalosporina 3 ^{ra} generación más vancomicina
2-50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Cefalosporina 3 ^{ra} generación más vancomicina
>50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> Bacilos gramnegativos aeróbicos	Ampicilina más cefalosporina 3 ^{ra} generación más vancomicina
Pacientes inmunocomprometidos	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> Bacilos gramnegativos aeróbicos (incluye <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomicina más ampicilina más cefepime Vancomicina más ampicilina más meropenem
Pacientes con trauma de cráneo		
Posterior a neurocirugía	Bacilos gramnegativos aeróbicos (incluye <i>P. aeruginosa</i>) <i>S. aureus</i> <i>Estafilococcus coagulasa negativo</i> (especialmente <i>S. epidermidis</i>)	Vancomicina más cefepime Vancomicina más ceftazidima Vancomicina más meropenem
Trauma penetrante	<i>S. aureus</i> <i>Estafilococcus coagulasa negativo</i> (especialmente <i>S. epidermidis</i>) Bacilos gramnegativos aeróbicos (incluye <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomicina más cefepime Vancomicina más ceftazidima Vancomicina más meropenem
Fractura de la base del cráneo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus</i> betahemolítico del grupo A	Vancomicina más Cefalosporina 3 ^{ra} generación

Tratamiento antibiótico específico

Cuando se dispone de una tinción de Gram para la orientación terapéutica, el tratamiento antibiótico será de la siguiente forma:

- Cocos grampositivos: vancomicina + cefalosporina 3^{ra} generación. (Alternativa: moxifloxacina + vancomicina o cefalosporina 3^{ra} generación).
- Cocos gramnegativos: cefalosporina 3^{ra} generación. (Alternativa: cloranfenicol, moxifloxacina, aztreonam).
- Bacilos grampositivos: ampicilina + gentamicina. (Alternativa: trimetoprim-sulfametoxazol).
- Bacilos gramnegativos: cefalosporina 3^{ra} generación. (Alternativa: cloranfenicol, cefepime, meropenem, fluoroquinolona).

En la tabla 90.5 se exponen los antibióticos de elección a utilizar en los casos en que el germen causante de la meningoencefalitis bacteriana aguda sea aislado, y en la tabla 90.6 se muestran las dosis de los antibióticos a prescribir más frecuentemente utilizados en la meningitis bacteriana.

Tabla 90.5. Meningoencefalitis bacteriana aguda. Tratamiento específico según el germen

Microorganismo	Tratamiento antibiótico de elección	Tratamiento alternativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina más cefalosporina 3 ^{ra} generación	Meropenem Fluoroquinolona Moxifloxacina
<i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamasa negativo)	Ampicilina	Cefalosporina 3 ^{ra} generación Cefepime Cloranfenicol Fluoroquinolona Aztreonam
<i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamasa positivo)	Cefalosporina 3 ^{ra} generación	Cefepime, Cloranfenicol Fluoroquinolona Aztreonam
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina 3 ^{ra} generación	Cloranfenicol Fluoroquinolona Meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina o penicilina G (considerar asociar un aminoglucósido)	Trimetoprim-sulfametoxazol Meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina o penicilina G	Cefalosporina 3 ^{ra} generación
<i>E. coli</i> u otra enterobacteria (considerar la asociación de rifampicina)	Cefalosporina 3 ^{ra} generación	Fluoroquinolona Meropenem Aztreonam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (considerar asociación de rifampicina)	Cefepime o ceftazidima	Aztreonam Ciprofloxacina Meropenem
<i>Estafilococcus dorado</i> meticilina sensible	Oxacilina o nafcilina	Vancomicina Linezolid Meropenem Daptomicina
<i>Estafilococcus dorado</i> meticilina resistente	Vancomicina	Trimetoprim-Sulfametoxazol Linezolid Daptomicina
<i>Acinetobacter</i>	Meropenem Sulbactam	Colistina Sulbactam más rifampicina Sulbactam más imipenem

Tabla 90.6. Dosis recomendada de terapia antibiótica en pacientes adultos con meningitis bacteriana (con función renal y hepática normal)

Antibiótico	Dosis
Amikacina	5 mg/kg c/8 h (dosis e intervalos individualizados). Reajustar según concentración sérica pico: no más de 25-40 mg/L ni menos de 8 mg/L
Ampicilina	2 g
Aztreonam	2 g c/6-8 h
Cefepime	2 g c/8 h
Cefotaxima	2 g c/4-6 h
Ceftazidima	2 g c/8 h
Ceftriaxona	2 g c/12 h
Cloranfenicol	1-1,5 g c/6 h
Ciprofloxacino	400 mg c/8-12 h
Meropenem	2 g c/8 h
Moxifloxacino	400 mg c/24 h
Nafcilina	1,5-2 g c/4 h
Oxacilina	1,5-2 g c/4 h
Penicilina G	4 millones de u c/4 h
Rifampicina	600 mg c/24 h
Tobramicina	1,7 mg/kg c/8 h (dosis e intervalos individualizados). Reajustar según concentración sérica pico, no más de 9 mg/L ni menos de 2 mg/L
Trimetropin-Sulfametoxazol	5 mg/kg c/6-12 h (dosis basada en el trimetropim)
Vancomicina	15-20 mg/kg c/8-12 h (la dosis máxima diaria no debe exceder los 60 mg/kg)
Linezolid	600 mg c/12 h
Sulbactam	10 mg/kg c/6 h
Colistina	2,5-5 mg/kg/día (mitad de la dosis cada 12 h) vía i.v. o i.m.

La vía de administración siempre es intravenosa, excepto la rifampicina que es oral.

Durante los últimos años la emergencia de cepas con susceptibilidad disminuida o resistentes a la penicilina ha sido significativa, lo que unido a la disponibilidad de las cefalosporinas de tercera generación ha revolucionado el tratamiento de la meningitis bacteriana. En el caso de la meningitis por *Haemophilus influenzae* existen varios estudios que demuestran que las cefalosporinas de tercera generación son superiores al cloranfenicol y a la cefuroxima; es más rápida la esterilización del líquido cefalorraquídeo y menor la frecuencia de alteraciones auditivas residuales. Estas cualidades, junto a la emergencia de cepas productoras de betalactamasas y resistentes al cloranfenicol, hace que las cefalosporinas de tercera generación sean consideradas como el tratamiento de elección en este tipo de meningitis. En pacientes con meningitis neumocócica y meningitis meningocócica las cefalosporinas de tercera generación también son recomenda-

das, igual que en los pacientes con meningitis causadas por cepas no susceptibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima $\geq 0,1$ mg/mL).

Las cefalosporinas de tercera generación también son efectivas en las meningitis causadas por bacilos aerobios gramnegativos (ejemplo: *E. coli*, *Klebsiella*) con reportes de índices de curación entre el 78-94 %, comparados con niveles de mortalidad entre el 40-90 % en los regímenes usualmente indicados con anterioridad, en los que se incluían los aminoglucósidos con o sin cloranfenicol. La ceftazidima y el cefepime han demostrado ser eficaces en las meningitis causadas por *Pseudomona aeruginosa*.

La vancomicina no se recomienda en meningitis causadas por cepas susceptibles a otros agentes como las penicilinas y las cefalosporinas de tercera generación y nunca debe utilizarse como un solo agente, pues su penetración es errática en el líquido cefalorraquídeo. Cuando el paciente no responde al uso parenteral de vancomicina debe valorarse la vía intratecal.

La rifampicina tiene una buena penetración y una efectiva actividad *in vitro* contra muchos de los patógenos causantes de meningitis bacteriana. A nivel experimental se ha comprobado que la adición de rifampicina a ceftriaxona disminuye la liberación de componentes proinflamatorios bacterianos y reduce la mortalidad temprana. Sin embargo, nunca debe utilizarse sola debido al rápido desarrollo de la resistencia. El tratamiento con rifampicina solo está recomendado en combinación con cefalosporinas y vancomicina y en cepas que sean sensibles a la rifampicina. La asociación de vancomicina y rifampicina es una alternativa en pacientes con meningitis neumocócica y en los alérgicos a los betalactámicos.

Las antiguas quinolonas carecen de actividad contra el *neumococcus*, pero las nuevas, como la moxifloxacina, además de penetrar muy bien el líquido cefalorraquídeo, tienen una excelente eficacia *in vitro* y son una buena opción para cuando no se puede utilizar la vancomicina o las cefalosporinas de tercera generación. También son una buena reserva para los casos de meningitis con gérmenes multirresistentes. Algo similar ocurre con el meropenem y el aztreonam.

Por lo general se ha considerado que los aminoglucósidos no atraviesan de manera adecuada la barrera hematoencefálica, sin embargo, estudios realizados en modelos animales han demostrado que la penetración en el líquido cefalorraquídeo es buena cuando las meninges están muy inflamadas, aunque no se ha podido demostrar en humanos. La actividad sinérgica de los aminoglucósidos con los betalactámicos ha sido documentada *in vitro*. La inyección intraventricular de aminoglucósidos en conejos ha provocado lesiones histológicas por lo que la utilidad de su inyección por vía lumbar se ha cuestionado. Se plantea que el antibiótico no alcanza la región periencefálica y que sus altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo lumbar dan una sensación de falsa seguridad al garantizar una esterilidad artificial del líquido obtenido por esta vía.

Por otro lado, existen reportes de que la administración intratecal de aminoglucósidos en neonatos ha sido inefectiva y que los niveles de mortalidad en los pacientes que han recibido aminoglucósidos por vía intraventricular son más altos que los que han recibido tratamiento con aminoglucósidos por vía sistémica. Estos argumentos, más la actual existencia de poderosos antibióticos con amplia actividad bactericida en el líquido cefalorraquídeo han motivado una tendencia a discontinuar el uso intratecal de aminoglucósidos.

La utilización de la vía intraventricular se sigue recomendando cuando la respuesta clínica o bacteriológica con su uso por vía sistémica (unido a un betalactámico o a una cefalosporina de amplio espectro) no ha sido buena o en los casos de ventriculitis. La instilación de un aminoglucósido a través de un reservorio intraventricular puede llevar a un mejor pronóstico. En el caso específico del tratamiento de la meningitis por *Listeria monocytogenes*, los estudios *in vitro* y la experimentación animal han mostrado una acción sinérgica de los aminoglucósidos con la penicilina y la ampicilina y una mortalidad menor (14 % frente al 22 % de monoterapia), aunque no existe ningún estudio controlado que lo confirme. El aminoglucósido debe ser administrado en dosis única diaria.

Las cefalosporinas de tercera generación no se deben indicar en la meningitis por *L. monocytogenes*, porque carecen de actividad bactericida *in vitro* contra este germen. En caso de alergia a la penicilina, el antibiótico de elección en este tipo de meningitis sería el sulfametoxazol-trimetoprim.

El cloranfenicol no debe usarse en las meningitis por bacilos aerobios gramnegativos, ya que su actividad contra el bacilo en el líquido cefalorraquídeo solo es bacteriostática, además inhibe los efectos bactericidas de los aminoglucósidos contra este tipo de bacterias.

La administración de antimicrobianos por vía intraventricular o intratecal es controvertida. Sus indicaciones no están bien definidas y su uso se ha realizado hasta el momento de forma empírica porque no existen suficientes datos acerca de la distribución, la eliminación y la toxicidad de la mayoría de los antibióticos. Sin embargo, este tipo de tratamiento es ocasionalmente necesario para tratar las meningitis por infecciones en las que fracasa el tratamiento sistémico, los casos de gérmenes multirresistentes o solo sensibles a fármacos cuya penetración en el líquido cefalorraquídeo es pobre, también cuando existe dificultad o imposibilidad de retirar material extraño del sistema nervioso central.

Dosis intraventricular diaria de fármacos recomendada en la sepsis del sistema nervioso central (mg/día):

- Vancomicina: 10-20
- Teicoplanina: 5-40 *
- Gentamicina: 5-10
- Tobramicina: 5-10
- Amikacina: 10-30
- Colistina: 10
- Polimixina B: 5

* Algunos autores aconsejan administrar la dosis cada 48 h.

Generalmente, la fiebre desaparece después del tercer o cuarto día y no es necesaria la punción lumbar evolutiva o de control antes del alta en los pacientes con una evolución clínica satisfactoria. Se considera que los signos clínicos de mejoría son el mejor indicador de respuesta al tratamiento y no el resultado de repetir la punción lumbar al final. La repetición de la punción lumbar queda reservada para los casos en que el diagnóstico inicial no esté claro, si la respuesta clínica al tratamiento antibiótico inicial fue inadecuada, o en aquellos casos en que se sospeche una posible recaída u otra situación clínica que así lo justifique.

El tiempo de duración del tratamiento no está definido de forma clara, pero depende, fundamentalmente, del tipo de germen aislado y de la respuesta al tratamiento antibiótico impuesto. De modo general la conducta en relación con este aspecto es la siguiente:

- *H. influenzae*: 7 días.
- *N. meningitidis*: 7 días (meningitis pura), 10 días (meningococemia).
- *S. pneumoniae*: 10 días, 14 días cuando el hemocultivo también es positivo.
- *L. monocytogenes*: 14-21 días.
- *Streptococcus* grupo B: 14-21 días.
- Bacilos gramnegativos: 21 días.

La duración del tratamiento antibiótico debe ajustarse individualmente a cada paciente según la respuesta clínica y microbiológica. Aunque exista mejoría clínica no se debe hacer reducción de las dosis de los antibióticos ya que la disminución de la inflamación de las meninges disminuye la penetración de los antibióticos en el líquido cefalorraquídeo, situación que justifica el mantener las altas dosis de antibióticos.

Uso de la dexametasona en adultos con meningoencefalitis bacteriana aguda. Se ha postulado que los glucocorticoides podrían mejorar los índices de supervivencia y de secuelas

neurológicas debido a que las citoquinas inflamatorias desempeñan un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad (inflamación del espacio subaracnoideo con disrupción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, hipertensión intracraneal y alteraciones del flujo sanguíneo cerebral). Son varios los investigadores que han planteado que la dexametasona reduce las consecuencias fisiopatológicas de la meningoencefalitis bacteriana aguda y modula muchos de los eventos que siguen a la iniciación del tratamiento antibiótico al bloquear la liberación de citoquinas —el tratamiento antibiótico contribuye a aumentar la inflamación del espacio subaracnoideo debido a que los componentes de la pared bacteriana, liberados por la lisis de las bacterias, ayudan a estimular citoquinas inflamatorias en el sistema nervioso central — además, la dexametasona reduce el edema cerebral, la presión intracraneal, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y las concentraciones de lactato en el líquido cefalorraquídeo.

Estos supuestos efectos beneficiosos de la dexametasona no habían podido ser demostrados con las evidencias existentes hasta el año 2002 en que se publica un ensayo (multicéntrico prospectivo, aleatorizado y doble ciego) realizado a lo largo de 9 años, en 5 países centroeuropeos con un total de 301 pacientes adultos (>16 años, 57 % varones) Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir dexametasona (10 mg i.v.c/6 h durante 4 días) o placebo. La dexametasona se administró 15-20 min antes o concomitante a la primera dosis de antibiótico. A las 8 semanas, el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable (15 % vs 25 %; $p=0,03$) y muerte (7 % vs 15 %, $p=0,04$) fue significativamente menor en los que recibieron dexametasona. En el subgrupo con meningitis neumocócica (108 pacientes: 35,9 %) el beneficio de la dexametasona fue aún más evidente tanto en evolución desfavorable (26 % vs 52 %, $p=0,006$) como en mortalidad (14 % vs 34 %, $p=0,02$). En los casos con meningitis meningocócica (97 pacientes: 32,2 %) la dexametasona no tuvo beneficios significativos. Tampoco lo hubo en la meningitis bacteriana producida por otros gérmenes, aunque se recogieron pocos casos. En 65 pacientes (22 %) no se identificó el microorganismo causal. No se observaron más efectos adversos en el grupo al que se le administró la dexametasona.

Varios metaanálisis se han realizado con los datos coleccionados de estudios aleatorizados y controlados sobre el uso de los glucocorticoides en el tratamiento de la meningitis bacteriana; uno de ellos fue realizado por Cochrane en 2013 con los datos de 4121 pacientes incluidos en 25 estudios aleatorizados. La población analizada fue heterogénea (niños y adultos, países desarrollados y países en vías de desarrollo). Los resultados de este metaanálisis sugieren que los glucocorticoides reducen la mortalidad solo en pacientes con meningitis causada por *S. pneumoniae*, también sugiere que los glucocorticoides reducen la sordera y las secuelas neurológicas entre los enfermos que viven en países desarrollados, no ocurre igual en los enfermos que viven en países con bajos niveles de desarrollo.

Basado en lo anterior se realizan una serie de recomendaciones para el uso de la dexametasona en la meningitis bacteriana. En todo paciente con meningitis bacteriana se recomienda administrar dexametasona (0,15 mg/Kg por vía i.v.c/6 h), comenzando 15-20 min antes o concomitante con la primera dosis de antibiótico. Continuar con dexametasona si la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo muestra *diplococcus* grampositivos o se aísla la *S. pneumoniae* en el líquido o en hemocultivos. Si la tinción de Gram es negativa, dado que no puede descartarse la etiología neumocócica, se recomienda continuar la pauta con dexametasona hasta tener los resultados de los cultivos. En cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas de 3^{ra} generación, también se recomienda el uso de dexametasona, aunque considerando las interacciones farmacológicas entre la dexametasona y la vancomicina (en estudios experimentales de meningitis neumocócica el uso conjunto disminuyó los niveles de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y retrasó su esterilización), en caso de sospecha o confirmación de resistencia, se recomienda antibioticoterapia múltiple con cefalosporina de 3^{ra} generación, vancomicina y rifampicina.

Resumiendo, la implementación del tratamiento adjunto con esteroides en la meningoencefalitis bacteriana aguda se ha asociado a una reducción de la mortalidad en la meningitis neumocócica en países desarrollados por lo que se recomienda su uso. No se recomienda en meningitis de etiología no neumocócica. En pacientes con meningitis bacteriana que ya han recibido antibióticos no se recomienda dexametasona ya que no hay datos sobre su uso en estos casos y el beneficio es improbable. Tampoco se recomienda dexametasona como terapia adjunta en la meningoencefalitis bacteriana aguda de los pacientes con otras situaciones clínicas: *shock séptico*, meningitis neuroquirúrgica o pacientes inmunocomprometidos por enfermedades oncohematológicas o tratamiento inmunosupresor. El uso de la dexametasona puede también ser beneficioso en casos seleccionados de pacientes con meningitis tuberculosa. Recientemente se ha asociado la aparición de daño cerebral tardío al tratamiento adjunto con esteroides, el mecanismo de producción aún no está esclarecido.

Tratamiento de soporte

La hipertensión intracraneal, en caso de que exista, debe ser tratada enérgicamente. En los casos con hipertensión intracraneana grave o en los que el paciente esté en coma, debe evaluarse la utilidad de colocar un catéter para la medición de la presión intracraneal. En caso de hidrocefalia obstructiva debe colocarse un drenaje ventricular externo. El manejo del volumen debe ser muy cuidadoso en estos casos, pues una restricción que cause hipotensión podría ser fatal y una sobrehidratación podría agravar el edema cerebral. En el caso de trombosis de venas corticales o senos venosos debe ser instituido un tratamiento con heparina. Si aparecen convulsiones estas se tratan con diazepam (o lorazepam) y fenitoína (18 mg/kg i.v. como dosis inicial de ataque). Si existe una efusión subdural no es necesario ningún procedimiento invasivo; hay que tener en cuenta, además, que el defecto neurológico motor que se le puede asociar no es permanente. Se debe vigilar estrechamente la evolución del paciente y en caso necesario realizar tomografía axial computarizada en serie para detectar a tiempo complicaciones de las efusiones subdurales como el efecto de masa o la conversión en empiema subdural.

En modelos experimentales y en pacientes se ha comprobado que la presencia de fiebre e hiperglucemia aumenta la isquemia y se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, por lo que se requiere control de la hipertermia (antitérmicos, medidas de enfriamiento) y de la glucemia (<160 mg/dL).

La actuación quirúrgica sobre el foco de origen de la meningitis (sinusitis, otitis, otomastoiditis, fístula del líquido cefalorraquídeo, focos parameningeos) es fundamental para la curación y para evitar la recaída o reinfección. Se recomienda efectuar la cirugía tras 48-72 h de tratamiento antimicrobiano.

En concordancia con los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la meningoencefalitis bacteriana aguda han sido propuestas nuevas alternativas terapéuticas, además de los corticosteroides, como el uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa, anticuerpos monoclonales contra citoquinas (IL-1, FNT), glicoproteínas adhesivas de neutrófilos y depuradores de radicales libres. Futuros estudios controlados serán necesarios en la validación de estas modalidades terapéuticas.

Meningoencefalitis viral

Muchos patógenos de origen viral causan infecciones del sistema nervioso central en humanos. Entre los agentes capaces de causar una meningoencefalitis viral (MEV) están los arbo-

virus, enterovirus, herpes virus, VIH, virus de la papera, etc. Muchos de estos virus desarrollan un cuadro clínico fundamentalmente meníngeo con un líquido cefalorraquídeo con escasa pleocitosis, predominio de linfocitos, glucosa normal y discreta elevación de las proteínas; su evolución es benigna y las cifras de mortalidad son bajas o prácticamente nulas. Entre las excepciones de lo expuesto se encuentra la encefalitis equina del este y la encefalitis de St. Louis, que tienen una alta morbimortalidad; así como la encefalitis por herpes simple, que por ser una de las infecciones virales más severas del sistema nervioso central y ser la única con un tratamiento específico disponible hasta el momento, se abordará con más detalles.

Los principales mecanismos patogénicos de las infecciones virales del sistema nervioso central se muestran en la figura 90.3.



Fig. 90.3. Patogenia de las infecciones virales del sistema nervioso central.

Encefalitis por herpes simple

La encefalitis por herpes simple es una de las infecciones virales más graves del sistema nervioso central. Se estima que ocurre un caso cada 250 000-500 000 personas por año. Ocurre durante todo el año, es esporádica y no epidémica; aproximadamente el 50 % de los casos aparece en personas >50 años y el 25 % en jóvenes <20 años. Son afectados ambos sexos por igual y es mucho más frecuente en la raza blanca. Esta enfermedad no parece ser más común en pacientes inmunodeprimidos pero su incidencia se puede incrementar en los pacientes con VIH. La encefalitis por herpes simple (EHS) es causada por el herpes virus tipo I y ocasionalmente por el herpes virus tipo II, este último es más frecuente como causa de encefalitis en los recién nacidos.

- Para el diagnóstico de la encefalitis por herpes simple hay que considerar varios aspectos:
- Cuadro clínico: síndrome febril con cefalea y alteraciones en el estado de conciencia. Las convulsiones y los signos de focalización neurológica están presentes en el 70 % de los casos. Existen trastornos de la conducta y del lenguaje. Estas manifestaciones la diferencian de las meningitis virales que solo dan fiebre, cefalea y signos meníngeos:
 - El líquido cefalorraquídeo no es diagnóstico. Habitualmente presenta pleocitosis con predominio de linfocitos e hiperproteínoorraquia (generalmente >100 mg/dL). La presencia de hematíes en el líquido cefalorraquídeo no es diagnóstica para encefalitis por herpes simple). A veces el líquido cefalorraquídeo puede ser normal.
 - Procedimientos no invasivos:
 - Electroencefalograma (EEG). Las alteraciones focales del electroencefalograma aparecen como las más sensibles entre los procedimientos neurodiagnósticos no invasivos. Los hallazgos característicos son ondas lentas con espigas y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas provenientes del lóbulo temporal. Al inicio de la enfermedad las anomalías detectadas en el electroencefalograma son unilaterales, pero en un periodo de 7-10 días el lóbulo temporal contralateral está tomado. La sensibilidad del electroencefalograma es alrededor del 84 %, pero su especificidad es solo del 32 %.
 - Tomografía axial computarizada de cráneo (TAC). Puede mostrar áreas de baja densidad con un efecto de masa localizado en el lóbulo temporal, puede progresar a lesiones radiolúcidas y hemorrágicas. Cuando el diagnóstico es tardío las lesiones pueden verse bilateralmente. La especificidad no es la adecuada.
 - Resonancia magnética nuclear (RMN). Es mucho más sensible que la tomografía y puede mejorar el diagnóstico por neuroimagen, pero tampoco es específica.
 - Biopsia cerebral. Es de una alta sensibilidad y especificidad, pero su indicación ha sido controversial. Tiene aproximadamente el 3 % de complicaciones. Puede identificar otras enfermedades que simulan una encefalitis por herpes simple. En un amplio estudio cooperativo (Grupo de estudio antiviral colaborativo del Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas de Estados Unidos), la combinación de hallazgos clínicos y estudios neurológicos no invasivos solo fue acertada en el 57 % de los casos, es por eso que hasta finales de la década del 80 del siglo pasado la biopsia cerebral era considerada la regla de oro en el diagnóstico de la encefalitis por herpes simple.
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés). Se ha convertido en el examen más importante para el diagnóstico rápido y específico de la encefalitis por herpes simple y evita la necesidad de la biopsia cerebral. También es útil para el diagnóstico de otras infecciones virales del sistema nervioso central como las provocadas por el virus de Ebstein-Barr, la meningoencefalitis por varicela zoster y el citomegalovirus. Otros exámenes como la serología para los anticuerpos contra el herpes en el líquido cefalorraquídeo son muy insensibles y demasiado demorados para tener utilidad clínica.
 - Excluir enfermedades que pueden simular una encefalitis por herpes simple. Estas posibles enfermedades se resumen en la tabla 90.8.

El tratamiento de elección de la encefalitis por herpes simple es el acyclovir en dosis de 10 mg/kg c/8 h (i.v.) durante 14-21 días. Con esta terapéutica la mortalidad es inferior al 20 % y la morbilidad inferior al 50 %; en una enfermedad que anteriormente era fatal en el 70 % de los casos y con una alta morbilidad en los sobrevivientes.

Tabla 90.8. Enfermedades que simulan una encefalitis por herpes simple

Tratables	No tratables
<p>Infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absceso o empiema subdural: <ul style="list-style-type: none"> • Bacterias • <i>Listeria monocitogenes</i> • Hongos • Micoplasma - Tuberculosis - <i>Criptococcus</i> - Rickettsias - Toxoplasmosis - Mucormicosis - Meningitis meningocócica <p>Tumor</p> <p>Hematoma subdural</p> <p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Leucodistrofia adrenal</p>	<p>No virales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad vascular - Encefalopatía tóxica - Síndrome de Reye <p>Virales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Togavirus - Otros herpes virus - Otros virus <ul style="list-style-type: none"> • ECHO • Influenza A • Paperas • Adenovirus • Leucoencefalopatía progresiva multifocal • Coriomeningitis linfocítica • Panencefalitis subaguda esclerosante

Los corticoesteroides también han sido recomendados para el tratamiento de la encefalitis por herpes simple en un esfuerzo para disminuir la inflamación y así reducir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad; si bien no existen grandes estudios aleatorizados y controlados, las evidencias actuales sugieren que su uso puede ser beneficioso.

En resumen, la encefalitis por herpes simple es la única infección viral del sistema nervioso central cuyo tratamiento ha sido probado con éxito. La eficacia del tratamiento depende de un alto índice de sospecha de la enfermedad y de la iniciación precoz del tratamiento. Teniendo esto en cuenta, el diagnóstico casi siempre va a ser presuntivo, sustentado por las evidencias de una focalización neurológica, pleocitosis con predominio de linfocitos e hiperproteinorraquia en el líquido cefalorraquídeo, paciente febril con encefalopatía y ausencia de patógenos identificables. Ante estas situaciones la encefalitis por herpes simple debe ser considerada hasta que no se demuestre lo contrario, y por tanto iniciar el tratamiento antiviral específico.

Sepsis del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido

La infección del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido difiere en varios aspectos de la del huésped normal. Los síntomas y signos de infección se presentan habitualmente de una forma subaguda o insidiosa, puede ser causada por un solo microorganismo o por varios, ya sea simultánea o secuencialmente y el grupo de patógenos infectantes depende del tipo de defecto de la inmunidad y el grado o duración de la inmunosupresión. Es común que la infección se presente como una lesión con efecto de masa (absceso cerebral). Como es lógico suponer, en este tipo de enfermo la enfermedad tiene un desarrollo más severo y prolongado que cuando ocurre en un huésped normal. El máximo riesgo ocurre cuando se combina el tratamiento inmunosupresor con la anormalidad del sistema inmunitario subyacente. Otro problema en estos pacientes es la posibilidad de que existan procesos no infecciosos que simulen una sepsis del sistema nervioso central como: meningitis aséptica inducida por drogas (AINE, OKT3,

trimetoprim-sulfametoxazol, azatioprina), vasculitis del sistema nervioso central, cerebritis lúpica, meningitis sarcoide, endocarditis marántica, tumor cerebral primario o metastásico, linfomas, leucosis, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, CID, etc. En otras ocasiones es la enfermedad subyacente y el tratamiento inmunosupresor los que enmascaran el cuadro clínico. La mortalidad por sepsis del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido es significativamente alta, se reportan cifras entre el 44-77 %.

El diagnóstico de la sepsis del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido se torna en una tarea difícil debido a la diversidad de los posibles patógenos y a los defectos en la inmunidad, y por consiguiente a la amplia variedad de las manifestaciones clínicas y las múltiples patologías no infecciosas que pueden simularla. Es por ello que se deben tener presente tres elementos importantes:

- Excluir posibles causas no infecciosas.
- Forma clínica de presentación. Existen cuatro formas clínicas predominantes: meningitis aguda, meningitis subaguda o crónica, encefalitis y efecto de masa. Estas formas clínicas están relacionadas con el tipo de patógeno infectante.
- Tipo de defecto inmunitario: El tipo de defecto inmunitario se relaciona generalmente con un grupo específico de patógenos (Tabla 90.9).

Tabla 90.9. Infecciones del sistema nervioso central. Patógenos según el defecto inmunitario

Defecto inmunitario	Patógeno		
	Comunes	No comunes	Raros
Defectos en la BHE	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Enterobacter spp</i>	<i>Aspergillus</i> <i>C. albicans</i> <i>Flavobacterium meningosepticum</i>	
Defectos en la inmunidad celular	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>Criptococo neoformans</i> Citomegalovirus Herpes simple Varicela zoster <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium TB</i> Brucelosis <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i>	Leucoencefalopatía multifocal progresiva. <i>Strongyloides S.</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Pneumocystis C.</i> <i>Pseudallescheri boydii.</i>
Defectos en la inmunidad humoral	<i>Neumococcus</i> <i>H. influenzae</i>	<i>Meningococcus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Echovirus Poliovirus
Defectos en la función de los granulocitos	<i>Neumococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> <i>Meningococcus</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i>

Tratamiento antimicrobiano empírico

Debido al mal pronóstico que tiene la sepsis del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido, el diagnóstico y el tratamiento precoz es imperativo. Por sus características, el enfermo con alteraciones en su sistema inmunitario está expuesto a infecciones por

patógenos no habituales, por lo que también está expuesto a los mismos patógenos que un huésped normal.

Un paciente con trastornos en la inmunidad humoral, en la actividad del complemento o en la función esplénica (mieloma múltiple, sickleemia, leucemia linfocítica crónica, linfoma Hodgkin, agammaglobulinemia) lo más probable es que presente un cuadro de meningitis aguda por neumococcus o *H. influenzae* y, por tanto, el tratamiento es similar al de un huésped normal con meningoencefalitis bacteriana aguda. Si se aísla un patógeno no común, el tratamiento antibiótico se modifica sobre la base de los patrones de susceptibilidad de dicho microorganismo. En caso de que el paciente tenga un déficit en la inmunidad mediada por células (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, transplantado, corticoesteroides) y presente una meningoencefalitis bacteriana aguda hay que pensar en primer lugar, en *L. monocytogenes*; si el cuadro es el de una meningoencefalitis crónica la sospecha principal sería *M. tuberculosis* o *Cryptococcus neoformans*; y si fuera el de una encefalitis se impondría el diagnóstico de encefalitis por herpes simple. Las infecciones por citomegalovirus y por toxoplasma también se presentan como una encefalitis, pero en esta situación es mejor confirmar estos patógenos que imponer un tratamiento empírico. En este tipo de enfermo con alteraciones en la inmunidad mediada por células y clínica de absceso cerebral los patógenos más probables serán: *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* o *T. gondii*. En los pacientes con defectos en la función granulocítica y clínica de meningoencefalitis bacteriana aguda son altas las probabilidades de que la *Pseudomonas spp*, enterobacterias o *Candida spp* sean la causa de la meningitis aguda. Si la forma de presentación es la de efecto masa hay que prescribir tratamiento contra el *Aspergillus*. El enfermo con bacteriemia y defectos en la barrera hematoencefálica se trata igual que el paciente con meningoencefalitis bacteriana aguda con inmunidad normal.

Se aconseja que en caso de que predomine una lesión con efecto masa no debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico debido a la diversidad de patógenos que pueden causarla (virus, bacterias, hongos). Se deben hacer todos los esfuerzos para lograr un rápido diagnóstico microbiológico, incluso llegar a la biopsia tisular para que el tratamiento específico sea iniciado.

En el caso de meningoencefalitis bacteriana aguda en el paciente inmunocomprometido la duración promedio del tratamiento antibiótico es de 14 días. La ausencia de respuesta clínica después de las 24 h de iniciado el tratamiento indica inefectividad, que el antibiótico utilizado no tiene la adecuada actividad contra el germen causal, que el espectro antibiótico no es el adecuado o que hay una inadecuada penetración del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo.

Bibliografía

- Bailey, E.M., Domenico, P., Cunha, B. A. (1990). Bacterial or Viral meningitis? Measuring lactate in CSF can help you know quickly. *Postgraduate Med*, 88(5): 217-223.
- Battle Almodóvar, M. C., Dickinson Meneses, F. O. (2019). Historia de la meningitis bacteriana en Cuba: siglo XIX al XXI. *Rev haban cienc méd*; 18(4):579-592. Recuperado de: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2972>
- Castro, H. M., et al. (2019). Encefalitis herpética. *Med Clin(Barc)*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.030>
- Celis-Galeano, A., et al. (2018). Utilidad del lactato en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de meningitis bacteriana. *Infectio*; 22(2): 64-69. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v2>
- Choy, A., Toraño, G., Sánchez, M. (2014). *Vigilancia de meningitis por Streptococcus pneumoniae en Villa Clara, Cuba, 2012-2013*. Vol 66, No 3. Recuperado de: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/59/46>.
- Chowdhury, M. H., Tunkel, A. R. (2000). Antibacterial agents in Infections of de Central Nervous System. *Infectious Dis Clin Norteam*, 14:2.

- Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. (2018). *Meningitis. Estadísticas Mundiales. Factográfico de salud*, Dic; 4(12) [aprox. 15 p.]. Cuba. Recuperado de: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/12/factografico-de-salud-diciembre-2018.pdf>
- de Gans, J., van de Beek, D. and European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. (2002). Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 347: 1549-1556.
- Dickinson, F. O., Rodríguez, A., Rodríguez, Ortega M., Toraño, Peraza G. (1998-2011). Epidemiología de la meningitis neumocócica en cuba. Disponible en: (http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/952)
- Einhaupl, K.M., Masuhr, F. (1995). Infections of the central nervous system. *Crit Care*, 1:111-115.
- Falagas, M. E., Bliziotis, I. A., Tam, V. H. (2007). Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*, 29:9.
- Figueiredo, et al. (2018). Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis. *Neurol Clin*, 36 809-820. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.06.007>
- Fitch, M., Van de Beek. (2007). Emergency Diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis*, 7: 191-200.
- Fitch, M., Abrahamian, F., Talan, D. (2008). Emergency Department management of Meningitis and Encephalitis. *Infect Dis Clin N Am*, 22: 33-52.
- Glimaker, M., Sjölin, J., et al. (2018). Lumbar Puncture Performed Promptly or After Neuroimaging in Acute Bacterial Meningitis in Adults: A Prospective National Cohort Study Evaluating Different Guidelines. *CID* 2018:66 (1 February). Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/66/3/321/4110207>
- Gilbert, D. N., Moellering Jr., R. C., Sande, M. A. (1999). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (29 ed.).
- González, J. J., Cañadillas, I., Reyes, F. (1998). Tratamiento empírico de la meningitis en un paciente no inmunodeprimido. En *Protocolos Clínicos. MEDICINE. Enfermedades Infecciosas*. IDEPSA.
- Guerrero, P. P., et al. (2018). Meningitis agudas. *Medicine*; 12(54):3198-3209. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.04.003>
- Hasbun, R. (2019). Update and advances in community acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*, 32:233–238. DOI:10.1097/QCO.0000000000000543
- Kaplan, S. L. (1999). Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of Bacterial Meningitis. *Infectious Dis Clin Northeam*, 13(3): 579-594.
- Kindelán, J. M., Jurado, J., Reyes, R., Gavilan, F. (1998). Tratamiento empírico de la encefalitis aguda en un paciente no inmunodeprimido. En *Protocolos Clínicos. MEDICINE. Enfermedades Infecciosas*. IDEPSA.
- Lebel, M. H., Freig, B. J., Syrongiannopoulos, G. A., Chrane, D. F., Hoyt, M. J., Stewart, S. N., Kennard, B. D., Olsen, K. D., McCracken, G. H. (1988). Dexamethasone therapy for Bacterial Meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled Trials. *New Eng J Med*, 319(15): 964-971.
- Leib, S. L., Tauber, M. G. (1999). Pathogenesis of Bacterial Meningitis. *Infectious Dis Clin Northeam*, 13(3): 527-548.
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., et al. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*, 52:e18.
- Lu, C. H., Huang, C. R., Chang, W.N., Chang, C. J., Cheng, B. C., Lee, P. Y. et al. (2002). Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg*, 104: 352-358.
- MINSAP. (1999). *Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos*. Cuba.
- Modai, J., Decazes, M. (1990). *Present-Day Antibiotic Treatment of Bacterial Meningitis*. Editiones Roche.
- Oordt-Speets, A. M., Boliijn, R., van Hoorn, R. C., Bhavsar, A., Kyaw, M. H. (2018). Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta- analysis. *PLoS ONE*; 13(6): e0198772. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772>
- Pérez, A., Dickinson, F., Rodríguez, M. (s.f.). Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. *BMC Infect Dis*. Recuperado de: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/130>.
- Prat, C., Domínguez, J., Rodrigo, C., Giménez, M., Azuara, M., Blanco, S. et al. (2004). Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23: 136-138.
- Quagliarello, V. J., Scheld, W. M. (1997). Treatment of Bacterial Meningitis. *New Eng J Med*, 336(10): 708-714.
- Rauf, S. J., Roberts, N. J. (1999). Supportive Management in Bacterial Meningitis. *Infect Dis Clin Northeam*, 13(3).
- República de Cuba. (2014). *Anuario Estadístico de Salud 2014*. Disponible en: www.sld.cu/sitios/dne

- Roos, K. L. (1990). Meningitis as it presents in the elderly: *Diag Care Geriat*, 45(8):63-75.
- Roos K. L., Tunkel, A. R., Scheld, W. M. (1991). Acute Bacterial Meningitis in Children and Adults. En Scheld, W. M., Whitley, R. J., Durack, D. T. *Infections of the Central Nervous System*. Raven Press. 335-410.
- Roos, K. L. (1999). Encephalitis. *Neurol Clin*, 17(4).
- Rosentein, N. E., Perkins, B. A., Stephens, D. S., Popovic, T., Hughes, J. M. (2001). Medical progress: Meningococcal Disease. *New Eng J Med*, 344(18).
- Sande, M. A., Tauber, M. G., Sheld, M., McCracken, G. (1989). Pathophysiology of bacterial meningitis: summary of the workshop. *Pediatr Infect Dis J*, 8:929-933.
- Sectorial Provincial de Salud Pública (VC). (2000-2001). *Síndromes Neurológicas Infecciosas. Análisis del año 2000-2001*.
- Spach, D. H., Jackson, L. A. (1999). Bacterial Meningitis. *Neurol Clin*, 17(4):711-732.
- Shelton, M. M., Marks, W. A. (1990). Bacterial Meningitis: An Update. *Neurol Clin*, 8(3): 605-617.
- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. (2000). Serum procalcitonin levels in bacterial and a bacterial meningitis. *Crit Care Med*, 28: 1828-1832.
- Tauber, M. G., Sande, M. A. (1989). Dexamethasone in Bacterial Meningitis: Increasing evidence for beneficial effect. *Pediatr Infect Dis J*, 8:842-845.
- The Lancet. (1989). Esterooids and Meningitis. *The Lancet*, 2: 1307-1308.
- Toraño, G., Rodríguez, M., Dickinson, F. O., et al. (2016). Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en Cuba: Perfil microbiológico y epidemiológico previo a la introducción de la vacunación. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 1.2017. ISSN 2304-0106. Recuperado de: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/613/620>
- Torres Tortosa, M., Colmenero Castillo J. D., González Serrano, M., Jiménez Mejías, E., Palomino Nicás, J., Pérez Cortés, S. (2006). Meningitis bacteriana en pacientes adultos. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Disponible en: <http://saei.org/hemero/consensos/meningitis.html>
- Troendle and Pettigrew. (2019). A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture. *BMC Infectious Diseases*; 19:692. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4204-z>
- Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M. et al. (2004). Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*, 39: 1267-1284.
- Tunkel, A. R. (2014). Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Disponible en: www.uptodate.com/content/Pathogenesis-and-pathophysiology-of-bacterial-meningitis/contributors
- Van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J. B., Vermeulen, M. (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Eng J Med*, 351: 1849-1859.
- Van de Beek, D., Brouwer, M. C., Thwaites, G. E., Tunkel, A. R. (2012). Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*, 380:1693.
- Viallon, A., Zeni, F., Lambert, C., Pozzetto, B., Tardy, B., Venet, C. et al. (1999). High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 28: 1313-1316.
- Whitley, R. J., Kimberlin, D. W. (1999). Viral Encephalitis. *Pediatr Rev*, 20(6).
- Whitley, R. J. (1990). Viral Encephalitis. *New Eng J Med*, 26:242-249.
- Whitley, R. J., Schlitt, M. (1991). Encephalitis caused by Herpesviruses. En Scheld, W. M., Whitley, R. J., Durack, D. T. *Infections of the Central Nervous System*. Raven Press. 41-86.

CRISIS MIASTÉNICA

*Dra. Daymara del Río Bazán, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
y Dra. Nora Lim Alonso*

La miastenia grave (MG) es un trastorno autoinmune de la unión neuromuscular donde se producen anticuerpos frente a las proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Clínicamente se manifiesta como debilidad muscular tras una actividad prolongada que se recupera con el reposo o con fármacos anticolinesterásicos.

Los anticuerpos son dirigidos contra los receptores musculoesqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina (AChR), pero también aparecen contra otros componentes de la unión neuromuscular como el receptor musculo específico tirosina cinasa (MuSK), aunque existe un grupo de pacientes donde no se encuentran estos anticuerpos y entonces se consideran seronegativos.

Es una de las enfermedades neuromusculares que con mayor frecuencia se asocia a la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica. Su complicación más temida, la crisis miasténica, constituye una emergencia neurológica que compromete la vida del paciente, por lo que es importante su identificación, así como la acción correspondiente.

La crisis miasténica se caracteriza por un empeoramiento de la debilidad muscular que trae como resultado el fallo respiratorio que requiere intubación y ventilación mecánica. Una crisis miasténica singular es la que aparece relacionada con el posoperatorio inmediato de timectomía, lo que imposibilita la extubación en las primeras 24 h.

Los pacientes con crisis miasténicas corresponden a la clase III o IV de la clasificación de Osserman, acontece generalmente en aquellos que tenían establecido previamente el diagnóstico de miastenia grave, aunque puede ser el comienzo de la enfermedad.

La atención de estos pacientes es un reto debido a las fluctuaciones naturales de la evolución de la enfermedad. Se requiere de una unidad de cuidados intensivos para garantizar la ventilación artificial y el soporte nutricional, imprescindibles cuando la debilidad muscular miasténica alcanza su máxima gravedad.

Epidemiología

La miastenia grave no es una rareza médica y la amenaza vital que constituye obliga a su conocimiento sobre todo en el campo de la medicina intensiva. La incidencia anual de miastenia grave es de 1-2/100 000 habitantes, con una prevalencia estimada de 5-15/100 000 habitantes.

Alrededor del 15-20 % de los pacientes miasténicos desarrollarán crisis miasténica al menos una vez en su vida y la primera de ellas con frecuencia aparece en el primer año de evolución de la enfermedad.

En el 20 % de los pacientes la crisis puede constituir el debut de la enfermedad. Las mujeres se ven afectadas dos veces más que los hombres. La duración promedio de las crisis es de 2 semanas, pero ello varía según las condiciones particulares asociadas, que pueden ser colinergia, inmunosupresión, timectomía.

El avance en la ventilación mecánica y los cuidados críticos han constituido la clave para disminuir la mortalidad asociada, no obstante, estas consideraciones varían según las condiciones individuales en el momento de la crisis. Actualmente la mortalidad atribuible, reportada por las diferentes unidades, oscila alrededor del 4 % y es principalmente el resultado de comorbilidades y complicaciones médicas. En el servicio de terapia intensiva del Hospital Hermanos Ameijeiras una serie de pacientes, que abarcó 304 enfermos entre 1984-2013, exhibió el 1,9 % de mortalidad. La causa contribuyente más frecuente fue la disfunción multiorgánica asociada a la sepsis.

Patogenia

La miastenia grave es el resultado de la acción de anticuerpos que atacan la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, principalmente contra receptores de acetilcolina, aunque existen otros blancos inmunitarios también involucrados.

Los anticuerpos AChR hacen contacto con la principal región inmunogénica de la subunidad alfa de AChR de la membrana postsináptica y como consecuencia hay una disminución del crecimiento del número y de la densidad de los receptores. La pérdida de los receptores, desde el punto de vista funcional, disminuye la amplitud en la placa terminal, la que se sitúa por debajo del umbral requerido para la generación del potencial de acción de la fibra muscular durante las despolarizaciones nerviosas repetitivas, y como resultado se produce una falla en la transmisión neuromuscular.

El 10 % de los pacientes muestran anticuerpos contra el receptor musculo-específico tirosina cinasa (MuSK). Los pacientes que tienen estos anticuerpos típicamente son mujeres y el patrón de debilidad característico es la toma bulbar y de los músculos respiratorios. El MuSK es una proteína localizada en la membrana postsináptica responsable de agrupar los receptores de acetilcolina en la membrana muscular durante su desarrollo.

Existen otros anticuerpos contra otros receptores de músculo estriado, entre ellos los que actúan contra los receptores titina y rianodina (RyR). La titina es una proteína que facilita la relación entre la tensión muscular mecánica y la activación de grupos musculares. El RyR es el canal de calcio del retículo sarcoplásmico que involucra el binomio excitación-contracción del músculo estriado. Estos anticuerpos están usualmente asociados con la mayor severidad de la miastenia.

El timoma y la miastenia severa tardía comparten perfiles serológicos similares con alta prevalencia de anticuerpos antititina y anti RyR y bajas concentraciones de anticuerpos anti AChR. Los pacientes considerados seronegativos se comportan clínicamente similar a los pacientes con anticuerpos anti AChR.

No existen dudas de la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad, sin embargo, permanece aún desconocido el factor que estimula la respuesta inmunitaria que permite que esta se sostenga. Se cree que en el timo se producen falsos reconocimientos antigénicos de los receptores de acetilcolina de las células mioideas, tal vez virus o parte de otros agentes infecciosos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*) porque tienen cierta similitud antigénica con diferentes porciones del receptor colinérgico, lo que ocasiona el desarrollo policlonal de linfo-

citos B que sintetizan anticuerpos contra múltiples estructuras de los propios receptores de las células tímicas. La semejanza antigénica de estos anticuerpos con los receptores de acetilcolina de los músculos estriados provoca su ataque inmunitario.

Durante la crisis miasténica la insuficiencia respiratoria es resultado de una debilidad del fuelle torácico, que trae como consecuencia una inadecuada protección de la vía aérea con mal manejo de las secreciones respiratorias e hipoventilación. Ansiedad acompañada de taquicardia y taquipnea pueden ser los primeros signos de alerta. El diafragma no es capaz de mantener un adecuado volumen tidal. La disfunción bulbar altera los mecanismos de la tos y la deglución, dificulta la movilización y la expulsión de las secreciones, que se acumulan entonces en la orofaringe. Si se han usado colinérgicos, los efectos muscarínicos asociados a los mismos contribuyen al aumento y la retención de las secreciones respiratorias. Estas alteraciones, donde la presencia de una tos débil tiene un significativo papel, incrementan la probabilidad de broncoaspiración subclínica, microatelectasias, el aumento de la resistencia de la vía aérea, del espacio muerto y del trabajo respiratorio. La respiración se hace rápida y superficial, disminuye la capacidad residual funcional y se crea un círculo vicioso que aumenta el trabajo respiratorio con exacerbación de la debilidad muscular (por evolución clínica natural de la enfermedad la debilidad aparece relacionada con el esfuerzo físico), culmina en una alteración de la relación ventilación/perfusión que provoca hipoxia e hipercapnia.

Factores precipitantes

Los pacientes que desarrollan crisis miasténicas en su gran mayoría tienen un factor precipitante, sin embargo, en el 30-40 % de los casos no es identificado ninguno.

La infección es el factor más comúnmente encontrado, sobre todo las infecciones relacionadas con la vía respiratoria. Otros factores incluyen aspiraciones, cirugías, *stress*, embarazo, periodo menstrual, cambios en el régimen medicamentoso, traumas, exposición a temperaturas extremas y dolor. Agentes contrastados, alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipofosfatemia) son otros aspectos a tener en cuenta.

Muchos fármacos pueden exacerbar la miastenia grave y pueden condicionar crisis miasténicas, por lo que deben ser evitadas o utilizadas con precaución:

- Antimicrobianos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, colistina, antimetabólicos).
- Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina).
- Neurolépticos (fenotiacinas).
- Antiarrítmicos (quinidina, procainamida).
- Anticálcicos (verapamilo, nifedipino).
- Betabloqueadores.

El comienzo de la terapéutica con esteroides ha sido relacionado con el agravamiento de la crisis miasténica. Morbilidades asociadas, en particular las enfermedades endocrinas, las del tiroides en primer lugar, pueden exacerbar o enmascarar la debilidad miasténica.

Diagnóstico

El diagnóstico positivo de la crisis miasténica se realiza en dos condiciones, cuando el paciente es un miasténico conocido o cuando no existen antecedentes y constituye la crisis la forma de debut de la enfermedad. En no pocas ocasiones el comienzo de los síntomas es insidioso, la debilidad afecta de manera no uniforme los grupos musculares y el paciente es consultado por diferentes especialidades, incluso las relacionadas con la esfera psíquica, hasta que logra estable-

cerse el diagnóstico. Osseman estableció el más completo acercamiento al diagnóstico clínico con su clasificación. Es prioritario evaluar la mecánica respiratoria y la función bulbar al unísono, así como la identificación de la condición o el factor precipitante.

En pacientes con diagnóstico previo de miastenia grave, la presencia o empeoramiento de signos clínicos como debilidad muscular progresiva, ptosis palpebral, participación de musculatura bulbar y disfagia, junto con la presencia de dificultad respiratoria (disnea, respiración entrecortada, taquipnea, uso de la musculatura accesoria, tos ineficaz) establecen el diagnóstico presuntivo de crisis miasténica. Los pacientes son incapaces de realizar una prueba de deglución con agua o contar hasta 20 en apnea.

Si la crisis miasténica es la forma de debut de la enfermedad, las características clínicas específicas del estado miasténico pueden no ser evidentes, la dificultad respiratoria se manifiesta de forma súbita y el diagnóstico se complejiza y queda circunscrito a un fallo respiratorio agudo de etiología a precisar.

Existen pruebas electrofisiológicas, farmacológicas y de laboratorio que pueden realizarse para confirmar el diagnóstico de la miastenia grave, en teoría pueden apoyar ante situaciones de este tipo, pero no son utilizadas en el marco de la emergencia:

- Pruebas farmacológicas. La prueba de tensilón (edrofonio) es usada en el diagnóstico de la miastenia grave. A pesar de que existen reportes de su utilización para la distinción entre la crisis miasténica y la colinérgica, no es recomendada en los pacientes en crisis, debido a la probabilidad de falsos positivos o falsos negativos y porque pudiera resultar en un mayor deterioro de la debilidad muscular, sobre todo en los pacientes consumidores de altas dosis de anticolinesterásicos. Teniendo esto en cuenta, además de la dificultad para distinguir una crisis miasténica de una crisis colinérgica y porque se tratan de manera similar, no es absolutamente necesario hacer la distinción entre ambas situaciones. Es por ello que ante un paciente miasténico en crisis y tratado con anticolinesterásicos, más que el término crisis miasténica, se utiliza el de crisis miasténica o crisis colinérgica. Sin embargo, en otras ocasiones existen pacientes con debilidad muscular generalizada, en los que el diagnóstico de miastenia se sospecha, pero no se cuenta con todos los elementos para aseverarlo. En estas condiciones se realiza una prueba similar, pero utilizando neostigmina endovenosa o piridostigmina y se evalúa la respuesta al fármaco tomando como referencias varios grupos musculares. El fuelle torácico evaluado, a través de la espirometría, antes y después de la prueba es el mejor mesurador de la fuerza muscular, aunque también pueden ser tomados en cuenta los músculos cervicales posteriores y los que involucran la deglución.
- Pruebas electrofisiológicas. En esta entidad la estimulación nerviosa repetitiva muestra una respuesta significativamente decreciente (>9 %) entre el primer y el cuarto o quinto componente del potencial de acción muscular con bajas velocidades (2-5 Hz). En pacientes con disfunción respiratoria, el frénico y los nervios torácicos largos podrían también ser examinados. Los resultados muestran una buena correlación con los síntomas respiratorios. La combinación de esta técnica con la movilidad diafragmática, valorada por ultrasonido, brinda una información más completa del fuelle torácico, en particular en aquellos pacientes con deshabitación difícil, sobre todo si han estado sometidos a una ventilación mecánica prolongada. La electromiografía de fibra única es la prueba de mayor sensibilidad para la detección de los trastornos en la transmisión neuromuscular.
- Pruebas serológicas. Los estudios serológicos, entre los que pueden mencionarse los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, contra el receptor musculoespecífico tirosina cinasa y los anticuerpos contra el receptor de músculo estriado, aunque no constituyen elementos imprescindibles, sí han permitido la asociación con eventos clínicos en particular y apoyan el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Diferenciar la presencia de una crisis miasténica de una crisis colinérgica es uno de los retos. En teoría, el diagnóstico diferencial entre ambas crisis parece no tener dificultad, sin embargo, en la práctica puede llegar a ser muy complejo y es por eso que se asume el diagnóstico “crisis miasténica/crisis colinérgica”. Tres antecedentes pueden ser de gran utilidad para establecer la diferencia: presencia de una enfermedad respiratoria aguda que sugiere crisis miasténica; síntomas y signos colinérgicos (síntomas muscarínicos: sudoración, lagrimeo, salivación, náuseas, vómito, visión borrosa, secreciones bronquiales, diarreas, cólicos, opresión esternal y síntomas nicotínicos: fatigas, fasciculaciones, trismo, calambres, disartria, disfagia, irritabilidad, vértigos) y altas dosis de anticolinesterásicos, que apoyan el diagnóstico de una crisis colinérgica.

La utilización de pruebas farmacológicas para su diferenciación no es la práctica habitual. La evaluación de la mejoría puede ser equívoca, debido a que un paciente puede presentar aumento de la fuerza en algunos grupos musculares, mientras que en otros se acentúa la paresia. Se explica por la evolución natural de la enfermedad, en la que existe un grado diferente de compromiso de la musculatura, así como por una distribución desigual e impredecible de anticolinesterásicos. En definitiva, en ambas entidades se retiran los fármacos.

Existen otras enfermedades a tener en cuenta e incluyen otros desórdenes de la unión neuromuscular como el síndrome de Eaton Lambert, el botulismo, la intoxicación por órganos fosforados y determinados fármacos. Los desórdenes que involucran a la raíz anterior y a los nervios periféricos deben también ser excluidos, en este grupo se incluye el síndrome de Guillain Barré, la porfiria aguda intermitente, la difteria, las neuropatías (metabólicas, inflamatorias, tóxicas, del paciente crítico) y las alteraciones graves electrolíticas.

Tratamiento

El tratamiento se puede estructurar en pilares básicos en el que cada uno tiene importancia vital en la reversión de la crisis.

Tratamiento de la causa o del factor precipitante de la crisis. La identificación y la asunción de una conducta adecuada ante las disímiles situaciones clínicas que precipitan las crisis influyen en su perpetuidad. Históricamente se reconocen múltiples causas que desencadenan la debilidad muscular extrema con insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes miasténicos (la infección respiratoria o de otra localización, el periodo menstrual en la mujer, estrés quirúrgico, abandono de la terapéutica, etc.). La sepsis, como factor precipitante más común, se valora según su gravedad y la repercusión en los sistemas, se les da prioridad a las medidas específicas como la antibioticoterapia sobre la inmunosupresión/inmunomodulación, hasta el adecuado control.

Soporte ventilatorio y manejo de la vía aérea. El rápido reconocimiento de la dificultad respiratoria es la clave para el manejo exitoso de la crisis, incluso la anticipación a este fenómeno evitaría complicaciones.

Lo que amenaza la vida del paciente durante una crisis miasténica es la disfunción del fuelle torácico, por lo que debe evaluarse la mecánica ventilatoria de manera prioritaria y ofrecer ventilación artificial mecánica sin esperar que aparezcan cambios en la presión de los gases en sangre, así como hipoventilaciones pulmonares.

Se recomienda al inicio la ventilación controlada, de preferencia los modos regulados por presión, siempre que las resistencias de la vía aérea y la *compliance* pulmonar lo permitan. Se pueden utilizar las bondades de los modos asistidos controlados con el objetivo de lograr la sincronía paciente-respirador, así como minimizar la atrofia diafragmática asociada a la ventilación controlada. En la medida en que se recupera la fuerza muscular se ofrecen modalidades asistidas por soporte de presión.

Es necesario garantizar una vía aérea libre de secreciones, por lo que es imprescindible su correcta humidificación, movilización y aspiración. La presencia de atelectasias establece la necesidad de broncoscopia, pero una correcta fisioterapia respiratoria, que contemple la movilización precoz, maniobras de vibración/percusión y drenaje postural, es suficiente en la mayoría de los casos y es la mejor profilaxis para que no se establezcan hipoventilaciones y microatelectasias.

La deshabitación de la ventilación merece un comentario particular por lo trabajoso que en ocasiones resulta la liberación definitiva de la ventilación artificial en los pacientes portadores de insuficiencia respiratoria aguda de causa neuromuscular. Debido a las alteraciones fisiopatológicas de la propia miastenia, a episodios prolongados de ventilación en los que se asiste al desacondicionamiento del fuelle torácico, a complicaciones como la sepsis con repercusión sistémica, al uso de fármacos de conocida toxicidad sobre la unión neuromuscular, a un inadecuado estado nutricional, la deshabitación de la ventilación en el paciente miasténico constituye un verdadero reto.

La experiencia de una unidad, que abarca 304 pacientes en 30 años, sustenta la ejecución de un protocolo de actuación en el que desempeñe un papel importante la traqueostomía como aliada en aquellos pacientes con inadecuada respuesta a la terapéutica o fuelle torácico subóptimo. En la evaluación del protocolo, además de la utilización de predictores de deshabitación conocidos como la espirometría y su corolario (índice de respiración rápida y superficial o de Yang y Tobin), así como la presión inspiratoria máxima negativa, se le da valor a la fuerza de los músculos cervicales posteriores.

Solo se asume la deshabitación de la ventilación mecánica artificial cuando los predictores y la prueba de ventilación espontánea reflejan la capacidad del paciente de asumir la ventilación por sí mismo. No se utilizan en el destete modalidades que combinen la espontaneidad asistida por presión o volumen, con ventilaciones mandatorias como la SIMV. Son mejor opción, por las ventajas que ofrecen, la BIPAP y la ASV (ventilación con soporte adaptativo) de los respiradores de la máquina Drager y de la Hamilton, respectivamente.

Cuando la vía aérea artificial se ha establecido a través de traqueostomía se ofrecen periodos variables de ventilación espontánea fuera del respirador, los que se alternan con otros de ventilación espontánea en el respirador. No se utiliza ventilación no invasiva (VNI) como modalidad ventilatoria, ni en la ayuda al destete en el fracaso respiratorio de causa neuromuscular.

Fisioterapia especializada musculoesquelética. Es necesario instaurar de manera precoz la rehabilitación de la musculatura esquelética para prevenir la atrofia causada por la inmovilización y la propia debilidad muscular. El entrenamiento del diafragma en los pacientes que por diversas razones permanecen un tiempo prolongado en ventilación puede revisarse en el capítulo Fisioterapia respiratoria en cuidados intensivos.

Uso de anticolinesterásicos. La suspensión de los anticolinesterásicos una vez establecida la ventilación artificial es práctica habitual de numerosos grupos de trabajo. Se consideran innecesarios y pueden complicar la situación pulmonar más que mejorarla. Es en este tema del tratamiento de la crisis miasténica donde hay mayor acuerdo, aunque no una total uniformidad. Existen escuelas que preconizan que una vez mejorada la situación clínica y para asumir la deshabitación de la ventilación mecánica, se mantienen los anticolinesterásicos o se introducen a dosis bajas. No se asume como práctica habitual.

Tratamiento inmunomodulador. Es considerado como un pilar indispensable en la terapéutica de estos pacientes, las opciones más utilizadas son la inmunoglobulina humana y la plasmaféresis. Ambos han demostrado similar eficacia en el tratamiento de la crisis miasténica. La elección se hace teniendo en cuenta la disponibilidad, los efectos adversos, los costos, la experiencia de cada grupo de trabajo y el perfil individual. En Cuba se cuenta con la inmunoglobulina humana (intacglobin) de producción nacional, lo que facilita su disponibilidad. La dosis se esta-

blece a razón de 400 mg/kg/día durante 5 días. Hay pacientes en los cuales no se ha constatado la evolución esperada, objetivamente evidenciada por la perpetuidad de la debilidad muscular, lo que imposibilita iniciar o continuar la deshabitación de la ventilación. En estas situaciones se ha extendido la administración del fármaco hasta 10 días. La plasmaféresis puede ser utilizada en situaciones de refractoriedad al intacglobin, de igual forma el intacglobin puede ser administrado a los pacientes en los que inicialmente se comenzó la inmunomodulación con el procedimiento de aféresis y no se logró una respuesta efectiva.

Inmunosupresión. Este pilar de la terapéutica descansa específicamente en los esteroides. Se recomienda una dosis inicial de 1 mg/kg/día equivalente a prednisona, concomitando con la terapéutica inmunomoduladora. En el servicio de terapia intensiva del Hospital hermanps Ameijeiras los esteroides se administran desde el inicio, a expensas de hidrocortisona y en una dosis de 100 mg c/6 h. Una vez que los pacientes muestran signos de mejoría la dosis es disminuida gradualmente. Existen algunos autores que preconizan su utilización solo si el paciente no ha podido ser separado de la ventilación y después de utilizar la inmunomodulación. Otros fármacos inmunosupresores útiles en el tratamiento a largo plazo de la miastenia grave (ciclosporina, azatioprina o micofenolato mofetil), no son rutinariamente prescritos durante la crisis debido a su comienzo de acción demorado. No obstante, se ha empleado el micofenolato mofetil en pacientes refractarios al tratamiento convencional y en los que se precisa un descenso del uso de esteroides.

Timectomía. La exéresis del timo no tiene indicación en la crisis por razones comprensibles, el acto quirúrgico no constituye una urgencia en el tratamiento de la exacerbación de la debilidad muscular miasténica a pesar de ser la única terapéutica que ofrece una remisión completa de la enfermedad. Parece tener un efecto preventivo tanto en la incidencia como en la severidad de las crisis, aunque la frecuencia relacionada con el procedimiento quirúrgico varía entre el 6-22 %. Se confiere una gran importancia a la preparación preoperatoria de los pacientes miasténicos que van a ser sometidos a timectomía.

Otras medidas. La nutrición constituye un pilar indispensable para que los balances energéticos no sean negativos, pues llevarían a un empeoramiento de la fuerza muscular con desfavorable repercusión en el proceso de deshabitación de la ventilación mecánica. Los pacientes deben recibir un soporte nutricional adecuado a razón de 25-35 cal/kg de peso y por vía enteral, siempre que no existan contraindicaciones.

La adecuada concentración de electrolitos en sangre es indispensable. La depleción de potasio, magnesio y fosfato influye de forma directa en la contracción muscular, por lo que resulta obligado su monitorización y la corrección inmediata de los estados de depleción. La anemia puede también incrementar la debilidad muscular, por lo que se recomienda optimizar el hematocrito siempre que sea $<0,30$ y en situaciones en las que exista compromiso de la oxigenación por sepsis o debida a una cardiopatía preexistente.

La profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular y el control de la glucemia son otros aspectos de peso que deben ser tomados en cuenta durante la crisis miasténica.

Bibliografía

- Agarwal, R., Reddy, C., Gupta, D. (2006). Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emerg Med J*, 23:6-7.
- Ahmed, S., Kirmani, J. F., Janjua. N., et al. (2005). An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Op Neurol*, 7:129-141.

- Alabdali, M, Barnett, C., Katzberg, H., Breiner, A., Bri, I. V. (2014). Intravenous immunoglobulin treatment for myasthenia gravis: Current evidence and outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*, 10:1659-65.
- Anderson, K. E., Bloomer, J. R., Bonkovsky, H. L., Kushner, J. P., Pierach, C. A., Pimstone, N. R., et al. (2005). Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*, 142: 439-50.
- Argov, Z., Brenner, T., Abramsky, O. (1986). Ampicillin may aggravate clinical and experimental myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 43:255-256.
- Ayuso, T., Jericó, I. (2008). Urgencias en patología neuromuscular. *An Sist Sanit Navar*, 31: 115-126.
- Bae, J. S., Go, S. M., Kim, B. J. (2006). Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*, 13:1006-1010.
- Bashuk, R. G., Krendel, D. A. (1990). Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration. *Muscle Nerve*, 13:708-712.
- Bedlack, R. S., Sanders, D. B. (2000). How to handle myasthenic crisis: essential steps in patient care. *Postgrad Med*, 107:211-222.
- Bedlack, R. S., Sanders, D. B. (2002). On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis*, 4:40-42.
- Benatar, M., Sanders, D. B., Wolfe, G. I., et al. (2012). Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial. *Ann NY Acad Sci* 1275:17-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06780.x
- Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. (1997). Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*, 25:1228-1235.
- Bershad, E. M., Feen, E. S., Suarez, J. I. (2008). Myasthenia gravis crisis. *South Med J*, 101:63-69.
- Chaudhuri, A., Behan, P. O. (2009). Myasthenic crisis. *QJM*, 102:97-107.
- Cohen, M. S., Younger, D. (1981). Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad Sci*, 377:670-677.
- Deymeer, F., Gungor-Tuncer, O., Yilmaz, V., et al. (2007). Clinical comparison of Anti- MuSK-vs anti-ACHR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*, 68:609-611.
- Drachman, D. A., Skom, J. H. (). Procainamide-a hazard in myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 13:316-320.
- Drachman, D. B. (2001). Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In Braunwald, E., Hauser, S., Fauci, A., Longo, D., Kasper, D., Jameson, J. L., (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 ed. New York: McGraw-Hill, pp. 25 15-20.
- Eliashiv, S., Wirguin, I., Brenner, T., Argov, Z. (1990). Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology*, 40:1623-1625.
- Engel-Nitz, N. M., Boscoe, A. R., Yan Wolbeck, M. S., Johnson Silvestri, N. J. M. (2018). Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 58: 99-105.
- Evoli, A. (2017). Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Current Opinion in Neurology*, 30, (5), 464-470.
- Furlan, J. C., Barth, D., Barnett, C., Bril, V. (2016). Cost-minimization analysis comparing intravenous immunoglobulin with plasma exchange in the management of patients with myasthenia gravis: IV Ig vs. PLE X in MG. *Muscle Nerve*; 53:872
- Gilhus, N. E., Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 14:1023-1036
- Gilhus, N. E., Skeie, G. O., Romi, F. et al. (2016). Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*, 12:259-268.
- Hokkanen, E. (1964). Antibiotics in myasthenia gravis. *Br Med J*, 1:1111-1112.
- Jani-Acsadi, A., Lisak, R. P. (2007). Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*, 261:127-133.
- Juel, V. C., Massey, J. M. (2007). Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2:44.
- Kaeser, H. E. (1984). Drug-induced myasthenic syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl*, 100:39-47.
- Kang, S. Y., Oh, J. H., Song, S. K. et al. (2015). Both binding and blocking antibodies correlate with disease severity in myasthenia gravis. *Neurol Sci*, 36:1167-1171. doi: 10.1007/s10072-015-2236-8
- Kirmani, J. F., Yahia, A. M., Qureshi, A. I. (2004). Myasthenic crisis. *Curr Treat Op Neurol*, 6:3-15.13.
- Lacomis, D. (2005). Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 03:189-194.
- Lo, Y. L., Leoh, T. H., Dan, Y. F., et al. (2003). Repetitive stimulation of the long Thoracic nerve in myasthenia gravis: clinical and electrophysiological correlations. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 74:379-381.
- May, E. F., Calvert, P. C. (1990). Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *Ann Neurol*, 28:577-579.
- Meriggioli, M. N., Sanders, D. B. (2005). Advances in the diagnosis of Neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil*, 84:627-638.

- Mier-Jedrzejowicz, A. K., Brophy, C., Green, M. (1988). Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis*, 138:867-873.
- Mumford, C. J., Ginsberg, L. (1990). Ciprofloxacin and myasthenia gravis. *Br Med J*, 301:818.
- Nicolle, M. W. (2002). Myasthenia gravis. *Neurologist*, 8:2-21.
- O'Riordan, J. I., Miller, D. H., Mottershead, J. P., Hirsch, N. P., Howard, R. S. (1998). The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol*, 5:137-142.
- Oh, S. J., Kim, D. E., Kuruoglu, R., et al. (1992). Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 15: 720-724.
- Ortiz-Salas, P., Velez-van-Meerbeke, A. (2016). Human immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis. *A meta-analysis*, 18:11.
- Osterhuis, H. J. (1981). Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci*, 377:678-690.
- Pardo Núñez. (2009). *Estrategia de tratamiento posoperatorio en la UCI del hospital Hermanos Ameijeiras en el paciente timectomizado por Miastenia Gravis durante 22 años*. [Tesis doctoral] La Habana.
- Pascuzzi, R. M., Coslett, H. B., Johns, T. R. (1984). Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol*, 15:291-298.
- Patino, J. et al. (2018). Recaída de miastenia gravis: ¿inmunoglobulina intravenosa como estrategia inicial en pacientes refractarios al tratamiento convencional? *Acta Colomb Cuid Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2018.06.002>
- Pina Latorre, M. A., Cobeta, J. C., Rodilla, F., Navarro, N., Zabala, S. (1998). Influence of calcium antagonist drugs in myasthenia gravis in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 23:399-401.
- Ping-Hung, K., Pi-Chuan, F. (2012). Respiratory care for myasthenic crisis, a look into myasthenia gravis. In *Tech*. Dr. Joseph A. Pruitt (Ed.). ISBN: 978-953-307 -821-2
- Putman, M. T., Wise, R. A. (1996). Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest*, 109:400-404.
- Rabinstein, A. A., Wijdicks, E. F. (2003). Warning signs of imminent respiratory failure in neurologic patients. *Semin Neurol*, 23:97-104.
- Rabinstein, A., Wijdicks, E. F. (2002). BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*, 10:1647-1649
- Rajasekaran, D., Chandrasekar, S., Rajendran, M. (2006). Drug related crisis in myasthenia gravis. *J Assoc Physicians India*, 54:820-821.
- Saeed, T., Patel, S. (2011). Use of non-invasive ventilation to avoid re-intubation in myasthenia gravis; a case report and review of literature. *J Pakist Med Assoc*, 61:293-295.
- Sanders, D., Scoppeta, C. (1994). The treatment of patients with Myasthenia Gravis. *Neurological Clinics*, 12: 343-368
- Scheschonka, A., Beuche, W. (2003). Treatment of post-herpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. *Pain*, 104:423-424.
- Skeie, G. O., Apostolski, S., Evoli, A., et al. (2010). Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 17:893-902.
- Soleimani, A., Moayyeri, A., Akhondzadeh, S., Sadatsafavi, M., Tavakoli Shalmani, H., Soltanzadeh, A. (2004). Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. *BMC Neurol*, 4:12.
- Swash, M., Ingram, D. A. (1992). Adverse effect of verapamil in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 15: 396-398.
- Thomas, C., Mayer, S., Gungor, Y., Swarup, R., Webster, E., Chang, Y., Brannagan, T., Fink, M., Rowland, L. (1997). Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48: 1253-1260.
- Torda, T. (1980). The nature of gentamicin-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 52:325-329.
- Varelas, P. N., Chua, H. C., Natterman, J., et al. (2002). Ventilator care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med*, 30:2663-2668.
- Vincent, A., Leite, M. I. (2005). Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*, 18:519-525.
- Vincent, A., Palace, J., Hilton-Jones, D. (2001). Myasthenia gravis. *Lancet*, 3:2122-2128.
- Walling, A. D., Dickson, G. (2013). Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician*, 87: 191-7.
- Walshe, T. (1995). Disease of nerve and muscle. In Samuels, M. (Ed). *Manual of Neurologic Therapeutics*. Fifth Edition. Little Brown. Boston, pp. 354-390.

- Watanabe, A., Watanabe, T., Obama, T., *et al.* (2004). Prognostic factors for myasthenic crisis after transternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127:868-876.
- Wendell, L. C., Levine, J. M. (2011). Myasthenic crisis. *Neurohospital*, 1:16-22.
- Wu, J. Y., Kuo, P. H., Fan, P. C., *et al.* (2009). The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 10: 35-42.
- Yuki, N., Kokubun, N., Kuwabara, S., Sekiguchi, Y., Ito, M., Odaka, M., *et al.* (2012). Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflex. *J Neurol*, 259: 1181-90.



SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Dr. Marcos Luis García, Dr. C. Armando Caballero López

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, posinfecciosa o no infecciosa e inmunemente mediada, de origen idiopático, caracterizada por una debilidad muscular y arreflexia. Constituye una de las formas más frecuentes de neuropatía y la de evolución más rápida y potencialmente fatal. Este síndrome es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, que es precedida, en dos tercios, de los casos por una infección respiratoria o gastrointestinal. Es la principal causa de parálisis flácida en el mundo y afecta a todos los grupos etarios.

Antecedentes históricos

Las primeras descripciones de este síndrome conocidas son de Nardrop y Oliver en 1834; existe un reporte de 1859 hecho por Landry de una parálisis ascendente con falla respiratoria y muerte. Osler reportó una polineuritis afebril en 1992. Guillain-Barré y Strohl, en 1916, reportaron la polineuritis benigna con disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo (aumento de las proteínas sin células) y muchos investigadores británicos elaboraron su descripción clínica.

Haymaker y Kernohan realizaron dos investigaciones neuropatológicas del síndrome de Guillain Barré en los archivos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas. La primera hizo énfasis en el edema de los nervios, pero en la última pudieron apreciar la inflamación endoneural seguida de una desmielinización; se consideró el trastorno como una desmielinización en la mayoría de los casos. En 1969, Asbury y otros investigadores reportaron los signos clínicos y los resultados de las autopsias de 19 pacientes fallecidos por el síndrome, que fueron estudiados en vida y a los cuales se les realizó una extensa disección nerviosa, ya para 1978 propusieron criterios diagnósticos que son aceptados actualmente. En la década de los 80, los trabajos de Osteman demostraron los efectos beneficiosos de la plasmaféresis, los que constituyeron, junto al uso de las inmunoglobulinas, los dos grandes avances en el tratamiento de la enfermedad.

Epidemiología

De este síndrome se ha reportado en el mundo una incidencia mundial que oscila entre 1-3 casos/100 000 habitantes, lo que significa que Cuba debe reportar anualmente entre 134-336 pacientes con síndrome de Guillain Barré, en cualquiera de sus variantes y gravedad. Se ha reportado además que es más frecuente en personas mayores de 60 años y la relación

hombre-mujer es de 1,5:1. La experiencia en el tratamiento de esta enfermedad indica que no es epidémica ni está relacionada con determinadas estaciones del año. En las instituciones cubanas se ingresan entre 15-25 pacientes anualmente y los hombres son un poco más susceptibles de contraerla. En el hospital Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, que atiende toda la provincia, con alrededor de más de 800 000 habitantes, se reciben entre 18-25 pacientes al año.

El 80 % de los pacientes con síndrome de Guillain Barrè caminan de forma independiente a los 6 meses de iniciados los síntomas y el 60 % tienen recuperación total al año; el 5-10 % requieren tiempos prolongados para recuperarse, con algunos meses dependientes de la ventilación mecánica y una muy retardada e incompleta recuperación.

La mortalidad en las unidades de cuidados intensivos oscila entre el 2-12 %, depende de la calidad, profesionalidad y disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos para la atención a esta afección.

Patogenia

En el 60 % de los pacientes con síndrome de Guillain Barrè existe el antecedente de una infección respiratoria o gastrointestinal, bacteriana o viral varias semanas antes del comienzo de los síntomas neurológicos. Jacobs estudió el espectro de antecedentes infecciosos de este síndrome y encontró una mayor frecuencia de infección por *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus* y virus de Epstein Barr, aunque también detectó infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus de la hepatitis, herpes simple y mononucleosis infecciosa (Tabla 92.1).

Tabla 92.1. Gérmenes, afecciones y terapéuticas que pueden preceder a la aparición del síndrome de Guillain Barrè

Gérmenes	Afecciones o terapéutica
<i>Campylobacter jejuni</i>	Afecciones respiratorias
<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	Afecciones gastrointestinales
Otros gérmenes:	Otras:
Virus de Epstein BAAR (VEB)	Vacunas (rabia, influenza, etc.)
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	Medicación (fluoroquinolonas)
Virus de varicela zoster (VVZ)	Cirugía
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Enfermedades sistémicas (enfermedad de Hodgkin, <i>lupus</i> eritematoso sistémico, sarcoidosis)
<i>Hemophilus Influenzae</i>	
Virus de parainfluenza 1	
Virus de influenza A y B	
Adenovirus	
Virus de herpes simple	
<i>Borrelia borgdorferi</i>	

La Organización Mundial de la Salud informó recientemente sobre un incremento del síndrome de Guillain Barrè en varios países de Latinoamérica a partir de enfermedades como el zika, el chikungunya y el dengue. En la Polinesia Francesa hubo un alza por el virus del zika desde el 2013 al 2014. En Brasil se reportaron 42 casos de síndrome de Guillain Barrè y 26 de ellos precedidos por zika en el 2016. En Cuba se observó un incremento del síndrome a partir de la alta incidencia de dengue, reportando la provincia de Sancti Spíritus cifras muy elevadas de afectados.

No se conoce con exactitud la patogenia del síndrome, se piensa que el organismo infeccioso que precede al síndrome de Guillain Barré induce una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos, tanto de origen humoral como celular, y que debido a la forma homóloga de sus antígenos con los del tejido neuronal a nivel molecular produce una reacción cruzada con el componente gangliósido y glicolípido que está distribuido en la mielina de la superficie de los nervios periféricos.

Los hallazgos patológicos incluyen la infiltración linfocitaria en las raíces espinales, nervios periféricos y pares craneales, seguido por la denudación multifocal de la mielina, mediada por macrófagos, lo que provoca defectos en la propagación del impulso eléctrico a través de esos nervios, con eventual ausencia o retardo profundo en la conducción. La reacción inmunitaria contra el antígeno “blanco” en la superficie de la membrana de la célula de Schwann o mielina, deviene en una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (85 % de los casos) o, si reacciona contra los antígenos contenidos en la membrana del axón, en la forma axonal aguda (15 % restante).

En apoyo a esta teoría están los trabajos de Aspinall y Jacobs que han demostrado títulos elevados de anticuerpos antigangliósidos GM1b y GQ1b, los cuales están presentes en los nervios periféricos y en los nervios craneales de pacientes con síndrome de Guillain Barré asociados a *C. jejuni* y en el síndrome de Fisher (forma clínica del SGB que afecta a los nervios craneales también asociado con infecciones por *C. jejuni*), respectivamente.

En la AIDP (*acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) o PIDA (polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda) se observa una lesión primaria de la mielina del sistema nervioso periférico, la cual se produce por un ataque, mediado inmunitariamente, sobre las vainas de mielina y las células de Schwann de los nervios sensitivos y motores. En los casos de AMAN (*acute motor axonal neuropathy*) o NAMA (neuropatía axonal motora aguda) las lesiones son confinadas principalmente a los axones de los nervios motores debido a un mecanismo no inflamatorio, mediado por anticuerpos y dependiente del complemento.

Los gangliósidos son moléculas altamente complejas de esfingolípidos que contienen ácido siálico; se localizan en las membranas plasmáticas y son abundantes en el sistema nervioso; desempeñan un importante rol en funciones biológicas como el crecimiento celular, la diferenciación, la modulación de las señales de transducción y las reacciones inmunitarias. Los anticuerpos antigangliósidos han sido encontrados en neuropatías inmunitarias, especialmente en el síndrome de Guillain Barré, están presente en la fase inicial del 60 % de los pacientes. La variedad de tipos existentes se vincula con las variantes clínicas y regionales (descritas en los últimos 30 años) de esta enfermedad. Se conocen alrededor de 12 anticuerpos antigangliósidos implicados en la patogenia de las neuropatías periféricas, algunos de ellos en el síndrome de Guillain Barré o en sus variantes regionales. Son nominados G por su primera letra (G=gangliósidos), la segunda letra se refiere al número de residuos de ácido siálico (M=1, D=2, T=3 y Q=4), los números que siguen representan el número de cadenas tetrasacáridas (generalmente una en humanos) y la letra minúscula final (a y b) indica la posición isomérica del residuo del ácido siálico.

Se ha encontrado que en el suero de aproximadamente el 60 % de los casos de síndrome de Guillain Barré hay presencia de anticuerpos antigangliósidos y esto ha hecho que algunos los consideren como un elemento diagnóstico de laboratorio del síndrome, aunque no es aceptado por muchos y su aplicación práctica no está al alcance de todos. El ejemplo mejor caracterizado, y para algunos el único consistente, es la asociación entre el síndrome de Miller Fisher (SMF) y los anticuerpos IgG anti GQ1b encontrados en más del 90 % de los pacientes con el SMF y en una alta proporción de casos con cualquier forma de neuropatía desmielinizante que afecte los nervios oculomotores. Los anticuerpos IgG y en menor escala los IGM e IgA anti GM1, se han encontrado en algunas variantes del síndrome de Guillain Barré, aunque parecen más frecuentes en los casos de formas axonales (NAMA y NASMA) que en las formas desmielinizantes puras. También se han

encontrado asociaciones entre las variantes axonales del anticuerpo IgG anti GD1a, el anticuerpo IgG anti GT1a con variantes bulbares del síndrome y anticuerpos IgG anti GD1b con formas predominantemente sensitivas del síndrome de Guillain Barré. No se conoce con seguridad, pero hay datos que hacen suponer que se trata de un proceso autoinmune que provoca una desmielinización segmentaria multifocal con o sin componente inflamatorio y con cierto grado de degeneración axonal secundaria. Esto se corrobora con la neuritis alérgica experimental, aunque los casos humanos de Guillain Barré no se ajustan estrictamente a los dos modelos experimentales. Hay argumentos a favor de que el mecanismo inmunitario en el síndrome de Guillain Barré es mixto; provocado tanto por anticuerpos frente a algún componente no identificado de la mielina (quizás un glucolípido neutro o gangliósido) como también mediado por células. En la fase aguda se ha detectado elevación de la citocina, interleucina 2 (lo cual revela la proliferación de células T) y que ese incremento disminuye con la evolución del cuadro clínico hasta la mejoría de la enfermedad. Se han encontrado elevadas otras citoquinas y el factor de necrosis tumoral alfa (20-50 %) en dichos pacientes (Fig. 92.1).

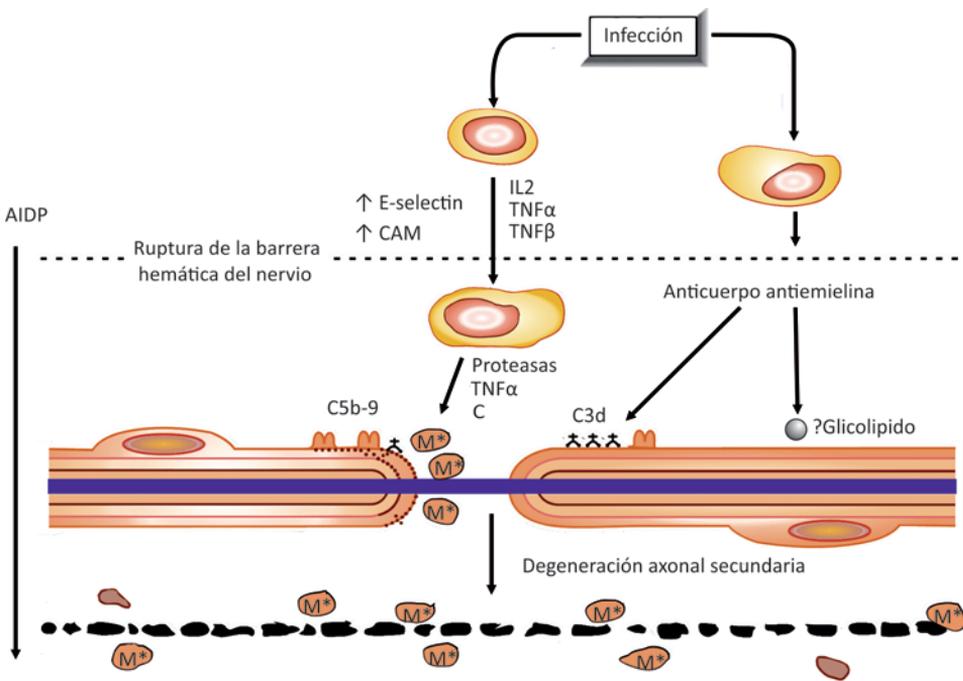


Fig. 92.1. Daño inmunitario de las fibras nerviosas en la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda.

La infección precedente puede ser el desencadenante de la formación de los anticuerpos antimielinas y de la activación de los linfocitos T Helper (Th). Las citocinas proinflamatorias (factor alfa de necrosis tumoral (TNFα), el interferon gamma (IFN) y las moléculas de regulación de la adhesión (E-selectina, molécula de adhesión intracelular [ICAM]) facilitan la ruptura de la barrera hemática del nervio para el paso de las células T activadas, los macrófagos y los anticuerpos. Los anticuerpos anti-mielina reaccionan con epítomos de la membrana de las células de Schwann con consecuente activación del complemento, depósito del producto activado del complemento (C3d) y complejo de ataque a la membrana (C5b-9). Lo cual puede dar lugar a las siguientes manifestaciones clínicas:

- Arritmias (bradicardia, taquicardia paroxística, así como asistolia).
- Hipotensión ortostática.
- Hipertensión arterial transitoria o permanente.

Los cambios patológicos que se suceden en este proceso se desarrollan en 4 etapas o momentos según Asbury y colaboradores:

- Primera. Linfocitos que se adhieren a la pared de los vasos endoneurales y migran a través de la pared vascular para engrosarla y transformarla.
- Segunda. Más linfocitos han migrado dentro de los tejidos vecinos. El primer efecto sobre los nervios es la ruptura de la mielina, el axón está respetado (desmielinización segmentaria).
- Tercera. La lesión es más intensa. Hay presencia de leucocitos polimorfonucleares y de linfocitos y una interrupción del axón, además del daño de la mielina; como resultado los músculos desarrollan atrofia por denervación y el cuerpo de la célula nerviosa muestra cromatólisis central. Si el daño axonal es distal, la célula nerviosa sobrevive y es probable que alcance la regeneración y la recuperación clínica.
- Cuarta. Interrupción axonal. Ocurre de manera proximal porque hay una lesión nerviosa proximal o de las raíces, el cuerpo neuronal puede morir y se desarrolla una disolución. No hay regeneración, solo existe la posibilidad de reinervación colateral de los músculos por las fibras motoras sobrevivientes.

Hantunny y colegas han hallado niveles elevados de interleucina (IL-2) unida a receptores provenientes de las células T activadas, e IL-2 por sí sola en el suero de pacientes con síndrome de Guillain Barré agudo, lo que refleja la activación de estas células. Es también observado el complemento, necesario en los ataques iniciales a la mielina. Aunque la trasmisión de la neuritis alérgica experimental (NAE) por células T que sensibilizan la mielina es fuerte en la evidencia de su función en el síndrome de Guillain Barré, los anticuerpos antimielina pueden desempeñar también una función significativa. El suero de los pacientes con síndrome de Guillain Barré daña la mielina en los cultivos y puede provocar la destrucción vesicular de esta.

Los estudios de Koski y asociados sobre el daño mielínico, dependiente de complemento, por anticuerpo antimielina (IgM) proporciona la mejor evidencia de que los anticuerpos antimielina están aptos para iniciar la destrucción de esta, aún si las células T y los macrófagos causan el daño finalmente. Un número de anticuerpos puede detectarse de manera inconsistente en pacientes con síndrome de Guillain Barré, pero el más prominente es el anti-GM y su derivado anti-GQ_{1b}, los que se encuentran en casi todos los pacientes con variante de Fisher, aproximadamente el 15 % de los pacientes que tienen anticuerpos anti-GM durante su evolución, los títulos más elevados se dan en los casos relacionados con *Camphylobacter*. Resulta muy simple pensar que el síndrome de Guillain Barré es una enfermedad exclusivamente inmunitaria, mediada por células o humoral, pero varios modelos animales de la enfermedad se asemejan al síndrome de Guillain Barré de manera superficial y no muestran sus principales hallazgos clínicos ni patológicos.

La pregunta aun no contestada es: ¿qué inicia la reacción antigénica en los humanos? Todos los intentos de aislar el virus por microscopía electrónica han fallado. Es probable que una variedad de agentes (virales, bacterianos, particularmente *Camphylobacter jejuni*), determinadas vacunas y hasta un daño neural, sean todos por sí solos capaces de precipitar una respuesta inmunitaria contra la mielina periférica autóloga en individuos susceptibles. Una polineuritis en pacientes con sida o con infecciones precedentes a virus Epstein-Barr, o citomegalovirus, indica que ellas también pueden inducir tal respuesta, más que una causa infecciosa viral implicada.

Hallazgos patológicos. Son patrones y formas consistentes. Aun cuando la enfermedad puede ser fatal dentro de pocos días, virtualmente todos los casos han presentado infiltrado linfocítico perivasculare; más tarde, el infiltrado de las células inflamatorias y la desmielinización perivenosa están combinadas con la desmielinización segmentaria y un grado variable de degeneración walleriana. Los infiltrados están presentes en los nervios craneales afectados, en las

raíces ventrales y dorsales de los ganglios más posteriores y a lo largo de todos los nervios periféricos. El infiltrado disperso de células inflamatorias (linfocitos u otras células uninucleares) puede también encontrarse en los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el corazón y otros órganos.

Se han encontrado variaciones de este patrón de daño de nervio periférico que tal vez representan una inmunopatología diferente. De manera ocasional, en un caso clínico típico pueden existir cambios desmielinizantes diseminados y solo pocos linfocitos; también existen pacientes en los cuales las pruebas electrofisiológicas revelan daño axonal severo en la enfermedad temprana (forma axonal aguda del SGB). La anatomía patológica corrobora la naturaleza axonal de la enfermedad o con daño secundario de la mielina y una respuesta inflamatoria pura. Algunos casos muestran un proceso inflamatorio con daño axonal primario antes de la desmielinización (Honovar y colaboradores). Los cuadros axonales agudos discutidos por Griffin son únicos en relación con los cambios histopatológicos.

Formas clínicas

En los últimos años han ido reportándose nuevas formas clínicas que han complejizado la interpretación de esta enfermedad para clínicos, neurólogos, intensivistas, neurofisiólogos y fisioterapeutas, ya que aunque muchas de las variantes descritas tienen patrones semejantes de evolución, síntomas y probable patogénesis (hoy mejor conocida) la recuperación varía en dependencia de la variante presente y tiene importantes implicaciones para el pronóstico y la recuperación de estos enfermos tanto en terapia intensiva como en salas convencionales. Las variantes clínicas están basadas en el tipo de fibras nerviosas involucradas (motoras, sensoriales, sensorial y motora, craneales o autonómicas), el modo predominante de la lesión de la fibra (desmielinizante o axonal) y la presencia de alteraciones de la conciencia. La enfermedad suele completarse de 3-6 meses y evoluciona en 3 fases: progresión, estabilización y regresión.

Las variantes clínicas más conocidas en la actualidad son:

- Frecuentes y con debilidad motora predominante:
 - Polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA).
 - Neuropatía axonal sensoriomotora aguda (NASMA).
 - Neuropatía axonal motora aguda (NAMA).
 - Síndrome de Miller Fisher (SMF).
 - Encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff.
- Otras variantes menos frecuentes:
 - Neuropatía aguda pandisautonómica (NAPA).
 - Faringocervicobraquial.
 - Polineuritis craneana.
 - Paraparesia.
 - Ptosis sin oftalmoparesia.
 - Diplejía facial y parestesias con reflejos osteotendinosos (ROT) disminuidos.
 - Paresia del VI par con parestesias y ROT disminuidos.
 - Ataxia pura.
 - Síndrome de Guillain Barré + polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC).

Polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda. Es la forma clásica de presentación del síndrome de Guillain Barré, aparece en el 90 % de los pacientes que sufren esta enfermedad. Se presenta en forma de parálisis ascendente con poco compromiso sensitivo o con debilidad en manos y brazos y toma de pares craneales. La máxima debilidad motora se alcanza después del décimo día del comienzo de los síntomas, a partir del segundo o tercer día ya puede encontrarse la clásica disociación albuminocitológica. Después que la presentación clínica es evi-

dente aparecen los trastornos neurofisiológicos, caracterizados por signos de desmielinización y presencia de anticuerpos antigangliósidos GM1 hasta en el 30 % de los casos. Los estudios necrópsicos de Amason, Asbury y Adams en 1969 demostraron que la mielina de los nervios periféricos era la microestructura diana para la infiltración de las células inflamatorias, lo que le dio el nombre de polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, como sinónimo del síndrome de Guillain Barré. Esta es la forma más común de presentación de la enfermedad en América y en Europa. El 40 % de los casos con esta variante son seropositivos a *Camphylobacter jejuni* y sus síntomas clínicos se resuelven en la medida en que se produce la remielinización.

Neuropatía axonal sensoromotora aguda. En 1986 Feasby demostró que en algunos casos de síndrome de Guillain Barré la parálisis aguda era resultado de un daño axonal con la subsiguiente mala o pobre recuperación, lo que dio lugar a su denominación de neuropatía axonal sensoromotora aguda en los comienzos de 1991. Ocurre con mayor frecuencia en los adultos y se caracteriza por un desorden destructivo que afecta los axones, lo cual hace que su recuperación sea prolongada; con frecuencia tiene alteraciones sensoriales, rara en la neuropatía axonal motora aguda, y la mayor toma motora se evidencia con más precocidad que en la polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, alrededor del quinto día de haber comenzado los síntomas. Hay mayor desgaste y agotamiento muscular, las secuelas o discapacidad motora ocurren en el 10 % de los pacientes con síndrome de Guillain Barré, la que persiste al año de evolución, pero esta incidencia es mayor en la neuropatía axonal sensoromotora aguda; se manifiesta fundamentalmente por dificultad para caminar o incluso obligación de andar en silla de ruedas. Se asocia con frecuencia a antecedentes de diarreas provocadas por el *Camphylobacter Jejuni* y patológicamente muestran severa degeneración axonal de las fibras nerviosas sensoriales y motoras con poca desmielinización.

Neuropatía axonal motora aguda. Algunos trabajos colaborativos en China cambiaron nuevamente el concepto del síndrome de Guillain Barré, como una enfermedad simple, al describir la forma motora axonal primaria, la cual recibió el nombre de neuropatía axonal motora aguda. Es virtualmente indistinguible de la polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda desde el punto de vista clínico, excepto por su elevada prevalencia en los países asiáticos, su predilección por los niños y su mayor incidencia en el verano, además de que desde el punto de vista neurofisiológico la distinción entre la desmielinización de la polineurorradiculopatía y la toma motora primaria por daño axonal de la neuropatía es evidente. Es una afección puramente motora caracterizada por debilidad muscular rápidamente progresiva y simétrica que va hacia la insuficiencia respiratoria aguda. Un tercio de estos pacientes pueden tener hiperreflexia debido a un mecanismo aun no bien conocido, aunque se plantea que el sistema inhibitorio vía interneuronas espinales puede aumentar la excitabilidad de la motoneurona y su aparición se ha asociado significativamente con la presencia de anticuerpos GM1. Esta variante clínica del síndrome de Guillain Barré se asocia a altos títulos de anticuerpos antigangliósidos (GM1, GD1a, GD1b y GalNac-GD1a). Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por la respuesta de la membrana axonal mediada por los anticuerpos antigangliósidos, depósitos de IgG y complemento en el axolema de los nódulos de Ranvier de las fibras motoras, con muy poca desmielinización e infiltración linfocitaria. Se vincula a una infección previa por *Camphylobacter jejuni* (70-75 % de los casos). Constituye el 3 % de los casos diagnosticados como síndrome de Guillain Barré. Su pronóstico es habitualmente favorable, aunque en algunos casos la recuperación puede durar años.

Síndrome de Miller Fisher. Descrito por Fisher en 1956, es otra variante del síndrome de Guillain Barré descrita en 1950, se caracteriza por la tríada de ataxia, arreflexia osteotendinosa y oftalmoplejia; se presenta en algunos casos, aunque no es la regla, debilidad de las extremidades, ptosis palpebral, parálisis facial y parálisis bulbar. La oftalmoplejia tiene un comienzo agudo y es un signo cardinal del síndrome de Miller Fisher. La ataxia suele presentarse fuera de proporción, con pérdida sensorial, evolución monofásica autolimitada, recuperación de 1-3 meses y disociación albuminocitológica. La ataxia y la oftalmoplejia son las manifestaciones clínicas más

prominentes. Más del 90 % de los pacientes que presentan esta variante tienen presente el anticuerpo IgG anti GQ1b, el cual se asocia con la presencia de la oftalmoplejía y tienen una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del síndrome de Miller Fisher; se puede observar en el 5 % de los casos con síndrome de Guillain Barré. La conocida como encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff es una variante del síndrome de Miller Fisher, caracterizada por alteración de la conciencia, hiperreflexia paradójica, ataxia y oftalmoparesia. Los antecedentes de infección previa están presentes en el 90 % de los casos con proteinorraquia (60 %), la elevación de los títulos de anticuerpos GQ1b (66 %) y las alteraciones estructurales del tallo solo se observan en la resonancia magnética nuclear en el 30 %. Estos pacientes presentan reducción o ausencia de los potenciales de acción nerviosa sensorial y ausencia del reflejo H tibial.

Variante faringocervicobraquial. Descrita por Ropper en 1986, se caracteriza por visión borrosa y diplopía, marcada debilidad de la musculatura orofaríngea, hombros y cuello, por lo que con frecuencia evoluciona con insuficiencia respiratoria aguda. La arreflexia solo se evidencia en las extremidades superiores y no hay trastornos sensitivos ni existe paresia de las extremidades inferiores; se observa en el 2 % de los casos con síndrome de Guillain Barré y puede estar asociada a otras variantes clínicas del síndrome. Sus principales diagnósticos diferenciales son el botulismo, la polineuropatía diftérica y la miastenia grave.

Síndrome de Guillain Barré sensorial puro. Es una rara variante de buen pronóstico y de comienzo rápido con pérdidas sensoriales, ataxia, arreflexia de forma simétrica diseminada, disociación albuminocitológica y signos de desmielinización de nervios periféricos; se evidencia en la electromiografía de aguja. Solo necesita intercambios plasmáticos o uso de inmunoglobulinas si la recuperación es muy lenta o aparecen signos de gravedad.

Polineuritis craneana. Descrita por Asbury en 1981, compromete a los pares craneales bulbares (IX, X, XI y XII) y es muy parecida a la forma faringocervicobraquial, pero sin compromiso de las extremidades superiores. El 50 % de los casos evoluciona hacia la polineurorradiculopatía inflamatoria y un pequeño porcentaje hacia el síndrome de Miller Fisher. Inicialmente debe descartarse la presencia de un síndrome de Garcin (Carcinomatosis meníngea) con una resonancia magnética nuclear y un estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Neuropatía aguda panautonómica. Es una de las más raras variantes del síndrome de Guillain Barré, descrita por Young en 1969, involucra al sistema nervioso simpático y parasimpático. Se considera una variante del síndrome debido a su comienzo agudo, presencia de disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo, inflamación perivascular del nervio sural en algunos casos y frecuentes antecedentes de infección. Se caracteriza clínicamente por hipotensión arterial, retención vesical e intestinal, anhidrosis, disminución de la salivación y el lagrimeo y anomalías pupilares, sin estar significativamente involucrada la parte motora y sensorial; las arritmias y el compromiso cardiovascular que presentan estos casos pueden influir en la mortalidad precoz reportada. Su recuperación es lenta, gradual y muchas veces incompleta.

Paraparesia. Los casos presentan solo paraparesia flácida con reflejos osteotendinosos disminuidos, durante la evolución de la enfermedad conservan la fuerza y los reflejos osteotendinosos en las extremidades superiores sin compromiso de pares craneanos, aunque es frecuente un dolor lumbar extenso. En los estudios neurofisiológicos se encuentra el característico patrón desmielinizante y la disociación albuminocitológica cuando se estudia el líquido cefalorraquídeo. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con las lesiones medulares agudas o subagudas mediante un estudio de resonancia magnética nuclear. Se presenta en el 2 % de los casos.

Ptoxis sin oftalmoparesia. Aparece con una significativa ptoxis palpebral sin oftalmoparesia y puede presentar leve paresia facial desde el inicio del cuadro, lo que obliga a diferenciarla de la miastenia grave. Evoluciona habitualmente hacia una polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda o una variante faringocervicobraquial.

Diplejía facial y parestesias con reflejos osteotendinosos disminuidos. Comienza con parestesias distales sin déficit sensitivo ni motor, puede aparecer una parálisis facial bilateral, aunque asimétrica, y por regla tienen una buena evolución, debe hacerse el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Lyme y la sarcoidosis. Se observa en el 1 % de los casos.

Síndrome de Guillain Barré + polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. Es una enfermedad de curso crónico progresivo con recaídas, similar a la polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, pero con evolución totalmente diferente; ambas entidades (PIDC y PIDA) tienen hallazgos patológicos con desmielinización primaria e infiltración de nervios periféricos con macrófagos y células T. La patogénesis de la asociación se debe a la activación de mecanismos autoinmunitarios provocados por la exposición a antígenos ambientales, infecciones e inmunizaciones que preceden al síndrome de Guillain Barré y que potencian el desencadenamiento de reacciones inmunitarias cruzadas con los componentes de los nervios periféricos. Hay muy pocos casos, solo se ha observado 1 en los 42 años de trabajo en los que se ha planeado la asociación, la cual, lógicamente, ha sido muy difícil de comprobar; se requieren nuevos estudios para clarificar la existencia de la asociación y su importancia en el pronóstico. El caso observado se estuvo ventilando en terapia intensiva por más de 7 meses, con toma motora importante. Comenzó con una mejoría lenta y progresiva de la toma de los pares craneales, tenía un diagnóstico de síndrome de Guillain Barré. Sus músculos respiratorios empezaron a dar señales de recuperación y se separó del ventilador mecánico después de 240 días, posteriormente se trasladó a una sala de neurología, donde estuvo varios meses con fisioterapia para la recuperación de su función neuromuscular. Fue lenta y progresivamente mejorando su toma motora y pudo regresar a su casa, pero continuó por más de 2 años la fisioterapia persistente hasta su recuperación total. En este caso se comprobó, al inicio una toma de conciencia con escala de Glasgow en 3, pupilas midriáticas, signos clínicos de muerte encefálica, pero con Doppler transcraneal normal, por lo cual se diagnosticó una desmielinización del sistema nervioso central y sus pares craneales. Es uno de los pocos casos reportados en el mundo con total y tardía recuperación.

Diagnóstico

Es común que los casos de síndrome de Guillain Barré sean de fácil identificación (Tabla 92.2). Son frecuentes y constituyen síntomas iniciales la parestesia (sensación de pinchazos, quemazón) y el entumecimiento, aunque en ocasiones estos no se presentan durante la enfermedad.

Tabla 92.2. Criterios diagnósticos del síndrome de Guillain Barré

Requeridos	De apoyo	De exclusión
Debilidad simétrica progresiva de más de una extremidad	Síntomas o signos sensoriales	Toxinas
Hipoarreflexia o arreflexia	Toma de pares craneales, especialmente el VII bilateral	Botulismo
Progresión de la debilidad simétrica en menos de 4 semanas	Disfunción autonómica	Difteria
	Disociación albuminocitológica	Porfiria

La principal manifestación clínica es la debilidad que progresa simétricamente en un periodo de varios días, hasta 4 semanas. Tanto los músculos proximales como los distales se afectan, así como las extremidades inferiores antes que las superiores. Un poco más tarde se observa la afectación en el tronco, los músculos intercostales, los del cuello y los pares craneales. Esta debilidad

puede progresar hasta una parálisis motora total y la muerte por falla respiratoria en unos días. Más del 50 % de los pacientes siente dolor y malestar o dolores en los músculos, principalmente los proximales de los miembros inferiores (glúteos, muslos, espalda). La alteración de la sensibilidad es variable y en unos pocos pacientes es significativa, cuando ocurre hay más daño de la sensibilidad profunda que de la superficial.

Otro hallazgo importante es que los reflejos osteotendinosos estarán disminuidos o abolidos. Rara vez se pierden solamente los reflejos aquileanos durante la primera semana de la enfermedad. En estadios tempranos los músculos de los brazos se mantienen ajenos a todo síntoma o están menos débiles que los de las piernas, aunque recientemente se ha observado con más frecuencia la aparición de casos que comienzan con paresia de los miembros superiores. Cerca del 25 % de los casos sufren de diplejía facial y otras parálisis de nervios craneales, las que ocurren luego de afectarse los brazos. Con muy poca frecuencia estos son los síntomas iniciales.

Pueden aparecer trastornos de la función autonómica en pacientes con severa debilidad motora que compromete los músculos respiratorios. Los síntomas de presentación pueden ir desde la retención urinaria hasta las arritmias cardíacas (taquicardia sinusal, con menos frecuencia bradicardia, que puede llevar a la asistolia) y *flushing* de la cara. La hipertensión se cree que es producida por un incremento de la actividad simpática; la aparición de la hipotensión es impredecible, pero puede aparecer, como consecuencia del mecanismo de denervación por hipersensibilidad o reflejos vagales; la disminución de la actividad simpática y la pérdida de los barorreflejos pueden también ser causas de hipotensión. La presencia de midriasis o miosis puede también estar presente como síntoma de disfunción autonómica, así como cambios electrocardiográficos. La ausencia de sudación o diaforesis profusa episódica, así como la aparición de gastroparesia, íleo paralítico, diarreas o constipación pueden formar parte del grupo de síntomas que facilitan el diagnóstico de la disfunción autonómica en el síndrome de Guillain Barré, pero rara vez esas anomalías persisten por más de 1 o 2 semanas.

Criterios que hacen dudar el diagnóstico:

- Marcada y persistente asimetría.
- Inicial y persistente disfunción de esfínteres.
- Más de 50 células en el líquido cefalorraquídeo.
- Predominio de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo.
- Nivel sensitivo.

Diagnóstico de laboratorio. Las pruebas de laboratorio son de poca ayuda al inicio del proceso. El análisis del líquido cefalorraquídeo es muy importante en todos los casos de síndrome de Guillain Barré y revela una disociación albuminocitológica; las proteínas del líquido cefalorraquídeo pueden elevarse hasta 1800 mg porcentuales con 10 o menos células blancas/mm³ en la mayoría de los casos. La mitad de los casos de síndrome de Guillain Barré pueden tener una proteína normal en el líquido cefalorraquídeo en la primera semana de la enfermedad, pero esta proporción declina hasta el 10 % si la prueba es repetida 1 semana más tarde. Si la celularidad está entre 10-20 células/mm³ (5 % de los casos) no debe descartarse el diagnóstico del síndrome, sobre todo si se apoya por la clínica y los estudios electrofisiológicos o inmunológicos. Si existen más de 50 células/mm³, particularmente 2 semanas después de comenzados los síntomas, debe sospecharse la existencia de infección por VIH, carcinomatosis leptomeningea o poliradiculitis por Citomegalovirus o sarcoidosis. La mayoría de los casos de síndrome de Miller Fisher y la mitad de su variante (encefalitis de Bickerstaff) tienen disociación albuminocitológica.

Diagnóstico serológico. Algunos pacientes presentan anticuerpos antigangliósidos específicamente relacionados con algunas de las variantes del síndrome de Guillain Barré, aunque se insiste en que ha sido probado mejor para las variantes axonales y no para todas las variantes desmielinizantes. El hecho de que se necesite una muestra de suero, con un equipo de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) con antígenos de glicolípidos simples que incluyan gangliósidos, para poder determinar los anticuerpos IgG para gangliósidos, y que a veces se requiera

de la disponibilidad de una cromatografía de capa delgada de alta resolución para obtener resultados confiables, han hecho que estas pruebas no sean una práctica universal en las unidades de atención al grave y que se necesite precisar mejor su utilidad, además de disponer de todos los recursos necesarios para, en un futuro, determinar la realidad y necesidad de su uso. En la tabla 92.3 aparecen las asociaciones más estudiadas entre los anticuerpos IgG para gangliósidos y los subtipos o variantes del síndrome de Guillain Barrè.

Tabla 92.3: Asociaciones más estudiadas de presencia de anticuerpos IgG para gangliósidos y variantes del síndrome de Guillain Barrè

Anticuerpo IgG	Variantes del SGB donde están presentes en títulos altos
GM1	NAMA
GM1b	NAMA
GD1a	NAMA
GalNac-GD1a	NAMA
GD3	PIDA, PIDC
GQ1b	SMF, SGB +oftalmoplejia u oftalmoparesia
Gt1a	SGB = Parálisis bulbar, SGB faringocervicobraquial

Diagnóstico electrofisiológico. Ropper señala que los estudios electrofisiológicos son los exámenes más sensibles y específicos para el diagnóstico y esenciales para confirmar y precisar el diagnóstico diferencial. Los hallazgos de desmielinización multifocal encontrados en la primera semana o más tarde son de gran utilidad para la confirmación diagnóstica de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda.

Con una alta sensibilidad y especificidad en las pruebas electrofisiológicas —cuestionadas en los centros no especializados en la realización, tecnología y lecturas de estas pruebas— se encuentran:

- Prolongada latencia de las ondas F.
- Mala repetitividad de las ondas F debido a la desmielinización de las raíces nerviosas.
- Prolongadas latencias distales debido a la desmielinización distal.
- Dispersión temporal o bloqueo de conducción.
- Enlentecimiento de las velocidades de conducción. Es menos útil, ya que tiende a aparecer de 2 a 3 semanas después de comenzados los síntomas. La sensibilidad de los estudios de conducción nerviosa varía del 22 % en la primera semana al 87 % al final de la quinta semana.

Debido a que el tratamiento precoz es el más útil en el síndrome de Guillain Barrè, estas limitaciones en el diagnóstico electrofisiológico limitan la utilidad de su uso en los momentos iniciales para instaurar la terapéutica.

En el caso de las variantes NAMA, NASMA y SMF los estudios electrofisiológicos pueden tener las siguientes características:

- Amplitud del potencial de acción muscular compuesto reducida en los primeros días e incluso ausente en casos severos.
- Se hace difícil precisar si la ausencia o reducción del potencial de acción muscular compuesto en la variante NAMA se debe a la pérdida de axones, bloqueo de la conducción debido a disfunción distal de los canales de sodio o ataque inmunitario a los nódulos de Ranvier.

- Puede ocurrir fibrilación precoz, razón por la cual los estudios con electrodos agujas son más útiles que en la PIDA.
- En la NAMA pueden apreciarse bloqueos de conducción parcial en segmentos distales e intermedios de los nervios, que desaparecen de 2-5 semanas.
- En la variante NASMA los potenciales sensoriales están reducidos o desaparecidos.
- La ausencia de reflejo H puede ser la única manifestación encontrada en el SMF (variante encefalitis de Bickerstaff).

Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain Barré. Los principales diagnósticos diferenciales ante la sospecha no comprobada de un síndrome de Guillain Barré son los siguientes:

- Polineuropatías agudas:
 - Porfirias en la insuficiencia hepática.
 - Polineuropatía del paciente crítico.
 - Difteria.
 - Vasculitis.
 - Tóxicos (arsénico, talio, órganos fosforados).
 - Neurotoxina del pescado (ciguatoxina, tetradotoxina, saxitoxina).
- Polirradiculopatías:
 - Meningorradiculopatías inflamatorias o neoplásicas.
 - Enfermedad de Lyme.
 - Radiculopatía lumbosacra por citomegalovirus.
- Enfermedades de la unión neuromuscular:
 - Miastenia grave.
 - Botulismo.
 - Síndrome Eaton Lambert.
- Miopatías:
 - Hipocaliémica.
 - Hipofosfatemia.
 - Rabdomiólisis.
 - Polimiositis.
 - Miopatía del paciente crítico.
- Enfermedad del asta anterior de la médula:
 - Poliomiелitis.
 - Poliomiелitis por enterovirus.
 - Poliomiелitis del este del Nilo.
- Enfermedades del sistema nervioso central:
 - Mielitis transversa.
 - Trombosis de la arteria basilar.
 - Rabia.

Ingreso en cuidados intensivos

Todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré requieren ingreso hospitalario, pero no todos necesitan ser admitidos en las unidades de cuidados intensivos, sin embargo, todos requieren vigilancia estricta de su función respiratoria, así como fisioterapia respiratoria y vascular, prevención de la trombosis venosa profunda, nutrición e hidratación adecuada, para no correr el riesgo de mantenerlos en salas convencionales, cuando hay signos de alarma que requieren vigilancia estrecha o medidas especiales que son más eficaces en las unidades de cuidados intensivos.

Principales causas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos:

- Trastornos de conducción cardíaca (bradicardia).
- Presencia de hipoxemia o hipercapnia grave.
- Rápida progresión ascendente de la debilidad motora.
- Infecciones respiratorias o urinarias graves asociadas.
- Taquiarritmias que impliquen gravedad y dificultades terapéuticas.
- Aparición de complicaciones (embolismo pulmonar, infarto cardíaco, otras).
- Presencia de signos clínicos, gasométricos o espirométricos de insuficiencia respiratoria incipiente o manifiesta.
- Labilidad tensional (hipertensión-hipotensión).
- Necesidad de monitoreo electrónico continuo o frecuente de la función respiratoria.
- La causa más común de ingreso de estos pacientes en la unidad de cuidados intensivos es el peligro o la evidencia de insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

Por la posibilidad de deterioro rápido, todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome de Guillain Barré en fase de progresión deben ser hospitalizados en una sala de Neurología y mantener sobre ellos una vigilancia intensiva que permita evitar complicaciones que afecten su vida, así como mantener un estrecho contacto con los intensivistas, para ingresar a estos pacientes en sala de terapia intensiva cuando estén desarrollando un compromiso inicial de la función respiratoria.

Manejo respiratorio. La adecuada ventilación de cualquier individuo se basa en la tríada: óptimo esfuerzo inspiratorio, fuerza inspiratoria efectiva y capacidad para proteger la vía aérea; cualquiera de ellas puede ser afectada en el síndrome de Guillain Barré. Una inspiración inefectiva es una manifestación de debilidad diafragmática y causa de hipoventilación alveolar, para compensar su existencia los pacientes recurren a utilizar los músculos accesorios de la respiración y aumentan la frecuencia respiratoria. La consecuencia de la debilidad inspiratoria es la aparición de fatiga por aumento del trabajo respiratorio, con la aparición de atelectasias, neumonía e hipoxemia; la debilidad de los músculos espiratorios se traduce en tos débil e ineficaz con alteraciones en el *clearance* de las secreciones traqueales y riesgo de aspiración y neumonía.

La incapacidad de proteger la vía aérea en el síndrome de Guillain Barré se evidencia cuando existe debilidad bulbar, ya que la debilidad del paladar, la faringe, la lengua y los músculos faciales interfiere en los mecanismos voluntarios reflexivos que previenen la broncoaspiración.

La evaluación de la frecuencia respiratoria, la efectividad y fortaleza de la tos, la capacidad de contar consecutivamente del 1 al 20, la función bulbar, la capacidad de levantar los hombros con fuerza, la presencia o ausencia de movimientos respiratorios paradójicos debe verificarse cada 4 h en el paciente despierto y cada 6 h en el paciente dormido para determinar temprano el inicio de debilidad de los músculos respiratorios y realizar estudios gasométricos, espirométricos y de la fuerza muscular inspiratoria, que permitan objetivizar la necesidad de terapia intensiva para estos pacientes.

Si la capacidad vital es <20 mL/kg o la fuerza inspiratoria pico (FIP) es <25 cmH₂O o existe hipercapnia o hipoxemia, el paciente debe ser ingresado rápidamente en cuidados intensivos para evaluar la necesidad de intubación y ventilación artificial mecánica.

Uno de los principales problemas de los clínicos, neurólogos e intensivistas, relacionados con la admisión en terapia intensiva de los pacientes portadores del síndrome de Guillain Barre, es definir cuando estos deben estar ingresados en terapia Intensiva o cuando pueden permanecer con seguridad en salas convencionales de medicina interna o neurología. Cuando estos

pacientes necesitan asistencia ventilatoria no hay dudas de que deben estar ingresado en terapia Intensiva, pero también deben estar ingresado en estos servicios cuando la posibilidad de necesitar asistencia ventilatoria en las próximas horas es alta. Sashra y el grupo colaborativo francés estudió estos factores de riesgo en una de las mayores series de casos de síndrome de Guillain Barré que se han publicado y determinaron un grupo de factores a los que, basados en la experiencia de los servicios cubanos, se han añadido otros con riesgo alto o evidente de necesitar ventilación mecánica.

Factores de riesgo:

- Tiempo de comienzo de los síntomas hasta el ingreso <7 días.
- Incapacidad para toser.
- Incapacidad para ponerse de pie.
- Incapacidad para levantar los codos y la cabeza en decúbito supino.
- Frecuencia respiratoria >35/min.
- Respiración paradójica mantenida.
- Aumento de las enzimas hepáticas.
- Capacidad vital (CV) <60 % del valor predicho o <20 mL/kg.
- Volumen tidal menor de 4 mL/kg.
- FIM menor de 25 mmHg.
- Imposibilidad de contar de forma continua del 1 al 20.
- Presencia de hipoxemia o hipercapnia grave.

Estos autores han planteado que cuando están presentes 3-4 de estos factores las posibilidades de necesidad de ventilación mecánica en las próximas horas será del 85 % y sugieren que la presencia de alguno de estos factores, aunque sean aislados obliga a considerar el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La presencia de 2 o más de estos factores, o de uno solo en el caso de la hipoxemia o hipercapnia grave, justifican el ingreso en terapia intensiva.

Los puntos esenciales en la terapia de los casos severos agudos, ya ingresados en la unidad de cuidados intensivos, son la asistencia respiratoria y la cuidadosa atención de enfermería hasta que la enfermedad remita de forma natural, así como que la recuperación sea completa o casi completa en la mayoría de los casos. Menos del 30 % de los pacientes tratados en nuestro servicio han necesitado ventilación mecánica, mientras datos de otros autores muestran, en extensas series, que entre el 25-50 % de los pacientes necesitan ventilación mecánica y que esta oscila entre 15-29 días como promedio. En el servicio de unidad de cuidados intensivos del Hospital Arnaldo Milán Castro, de Santa Clara, Cuba, ha habido casos aislados ventilados por más de 6 meses.

Las mediciones de la capacidad vital (CV) respiratoria, la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) funcionan como guía a la cabecera del enfermo e indican la significación de la fuerza diafragmática y de los músculos espiratorios, así como la amenaza de falla mecánica respiratoria. Estas 3 mediciones se utilizan para establecer la regla del 20/25/40, en la cual se considera obligatoria la intubación y la ventilación al paciente con síndrome de Guillain Barré: CV <20 mL/kg, PIM <25 cmH₂O, PEM <+40 cmH₂O. En terapia intensiva la disponibilidad de monitoreo continuo de la saturación pulsátil de oxígeno (SpO₂) y de *End tidal* CO₂ (Et-CO₂), así como la posibilidad de realizar una gasometría arterial de urgencia en el momento necesario, facilitan la decisión de intubar y ventilar al paciente usando los parámetros establecidos. Si hay tendencia decreciente constatada, cuando estas pruebas son repetidas en intervalos de 4-6 h, la intubación endotraqueal debe considerarse. Este grado de afección ventilatoria ocurre antes del primer síntoma de disnea o elevación de la concentración de CO₂, pero casi siempre coincide con ligeras disminuciones en las concentraciones de O₂ (PaO₂ por debajo de 85 mmHg).

Los pacientes con debilidad orofaríngea requieren de una intubación aún más temprana para prevenir la aspiración, pero en otras circunstancias la ventilación mecánica no siempre es requerida. Estos tratamientos demandan la admisión de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, donde pueden ser atendidos por el personal diestro en el mantenimiento ventilatorio y el acceso de las vías aéreas.

Los pacientes con síndrome de Guillain Barrè que necesitan ventilación mecánica siempre tendrán una estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos y en tal sentido es imperativo tomar medidas físicas y medicamentosas de profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar, aplicando desde los primeros momentos fisioterapia circulatoria y heparinización profiláctica.

Manejo cardiovascular. Otra de las acciones más importantes del régimen terapéutico es apoyar a la presión arterial (la hipotensión por la disautonomía neurovascular ocurre en el 10 % de los pacientes) con un adecuado suministro de volumen y agentes vasopresores, así como prevenir el desbalance electrolítico, hemorragias gastrointestinales y en particular el embolismo pulmonar (por el uso de la heparina subcutánea y las botas de compresión neumática). Solo la hipertensión severa requiere tratamiento con agentes antihipertensivos, rápidamente efectivos y dosificados, a diferencia de la hipotensión, a la que se le debe seguir su evolución y su repercusión sobre los flujos sanguíneos cerebral, coronario y renal.

Otras terapéuticas no específicas. Hay un grupo de situaciones no habituales en el síndrome de Guillain Barrè que pueden presentarse en los pacientes de forma esporádica y deben tratarse según las siguientes recomendaciones:

– Manejo del dolor.

El dolor es frecuente (30 %). Se presenta a nivel lumbar y de miembros inferiores. Su alivio se produce con:

- Frecuentes cambios de posición.
 - Analgésicos comunes: acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos.
 - En ocasiones se requiere empleo de narcóticos.
 - Antineuríticos: gabapentina a 15 mg/kg/día dividido en 3 dosis (nivel de evidencia II, recomendación grado B).
 - Amitriptilina como coadyuvante en el manejo del dolor.
- Manejo del compromiso disautonómico. La taquicardia sinusal no suele requerir tratamiento.
- Manejo de la respuesta disautonómica: betabloqueadores tipo propranolol (1 mg/kg/día) si taquiarritmias. La hipotensión no responde a inotrópicos, debe ser manejada con volumen (sin nivel de evidencia). Las bradiarritmias y la asistolia son los trastornos del ritmo más peligrosos. Hay que tener cuidado con los estímulos vagotónicos (aspiraciones, intubación, sonda nasogástrica, etc.).
- Manejo nutricional. El paciente con síndrome de Guillain Barrè inicialmente tiene un estado hipercatabólico secundario al estrés y requiere aportes elevados de proteínas y calorías, por lo que la dieta debe ser hiperprotéica e hipercalórica. Las necesidades básicas energéticas se estiman de acuerdo a peso, estatura y edad. Si no hay evidencias de compromiso gastrointestinal se debe iniciar alimentación enteral con 40-45 kcal/kg/día de calorías no proteicas y de 2-2,5 g/kg/día de proteínas. En caso de íleo se debe usar nutrición parenteral. La vía enteral es de primera elección para el soporte nutricional ya que mantiene la integridad y el papel inmunitario del intestino, profilaxis de úlcera por estrés, bajo costo y menor riesgo de complicaciones. En pacientes con trastorno de la deglución, la nutrición debe ser enteral y a través de sondas flexibles. La administración se realiza en infusión por gastroclisis. El paciente debe estar en posición antirreflujo. Una vez superado el trastorno deglutorio, se inicia la vía oral, previa valoración para corroborar la deglución adecuada. Se tiene en cuenta la protección de gastritis o úlcera por estrés, según los protocolos aplicados en el servicio.

- Apoyo psicológico y psiquiátrico. El soporte emocional al paciente y su familia forma parte del tratamiento. Es recomendable una educación temprana e información sobre la enfermedad al paciente y sus familiares. Los antidepresivos pueden utilizarse como adyuvante para el manejo de los trastornos del sueño, dolor y consecuencias emocionales (sin nivel de evidencia).

Intercambio plasmático e inmunoglobulinas

Tres grandes ensayos que comprenden 500 pacientes más un reciente y gigantesco estudio alemán con 1116 pacientes, han establecido de forma clara la utilidad de la plasmaféresis o intercambio plasmático y de la inmunoglobulina intravenosa (Intacglobin) en la fase de progresión rápida del síndrome de Guillain Barré. Al igual que en otros lugares, se prefiere el uso de la inmunoglobulina intravenosa por sobre el intercambio plasmático, sin que se hayan demostrado convincentemente ventajas de una sobre la otra. En el estudio alemán se ejecutaron ambas técnicas en el 45 %; la estadía fue mayor en los pacientes con intercambio plasmático ($20,7 \pm 2,7$ días) que en el grupo al que se le aplicó la inmunoglobulina intravenosa ($14,1 \pm 2,3$ días) y el promedio de edad muy parecido ($42,7$ vs $43,8$ años) del total de casos. Las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica, infecciones o hipotensión arterial, tampoco fueron diferentes.

Plasmaféresis o intercambio plasmático. Fue introducida, en el tratamiento del síndrome de Guillain Barré, por Brettle en 1978. En los pacientes tratados en la primera semana se logra la reducción del periodo de hospitalización, dependiente de la magnitud del tiempo en que necesiten de la ventilación mecánica y del tiempo requerido para caminar; sin embargo, si el intercambio plasmático se realiza 3 semanas o más después del comienzo de la enfermedad, el procedimiento tiene poco valor. El factor pronóstico más importante de respuesta a la plasmaféresis es la edad de los pacientes (existe mejor respuesta en los más jóvenes), además de la conservación de los componentes motores en los potenciales de acción y las amplitudes antes de la institución de la plasmaféresis.

Quedó demostrado en uno de los estudios que la mejor condición de los pacientes después del tratamiento se alcanzó entre los 6-12 meses, sin embargo, en estos estudios los resultados al respecto fueron equívocos. La práctica ha sido observar a los pacientes minuciosamente, aun si están afectados ligeramente, precisar si alcanzan o parecen alcanzar incapacidad para caminar sin ayuda o si muestran reducción significativa de la capacidad vital o signos de debilidad orofaríngea; entonces la plasmaféresis debe ser instituida rápidamente. El régimen para el recambio de plasma es remover 200-250 mL/kg en 4-6 tratamientos en días alternos, es decir, remover aproximadamente 50 mL/kg en cada sesión. El recambio usual de líquido se realiza con solución salina, coloides y albúmina.

Según la experiencia, el uso de sitios de acceso periféricos es preferible a la inserción de un catéter subclavio, a menos que sea necesario por alguna otra razón, no obstante, cuando se usan máquinas y son necesarios los catéteres de doble luz, se hace casi obligatorio canalizar una vena profunda (subclavia, yugular interna o femoral) para garantizar el flujo de sangre adecuado a las necesidades del intercambio plasmático.

Son raras las complicaciones como hipertensión, hipoprotobinemia con sangramiento (usualmente epistaxis) y arritmias cardíacas. La hepatitis y el sida tienen riesgos solo si el plasma es usado como líquido de reemplazo, pero este riesgo se elimina con la calidad y la obligación de realizar pruebas de VIH y hepatitis B a los potenciales donantes en los bancos de sangre o centros de extracción. Este procedimiento y el manejo de la insuficiencia respiratoria deben llevarse a cabo en centros con experiencia en la técnica y en el manejo de las complicaciones de la plasmaféresis. Hay evidencias (Osterman y colaboradores) de que los pacientes que son recambiados muy temprana y agresivamente pueden sufrir recaídas cuando el recambio de plasma es discontinuado.

Inmunoglobulinas intravenosas. Intacglobin. El grupo de estudio alemán, así como los grandes ensayos aleatorizados norteamericano y francés reportan que la administración i.v. de inmunoglobulina (400 mg/kg/día) durante 5 días continuos es tan efectivo como la plasmaféresis y tiene la ventaja de la disponibilidad inmediata y una mayor seguridad (Van der Meche y colaboradores), aunque hoy se preconiza el uso de 1 g/kg en 2 días continuos, cuidando de no pasar más de 200 mL/h o 0,008 mL/kg/min. Estos resultados fueron corroborados en un estudio internacional dirigido por R. A. Hughes, con la tendencia de mejores resultados en los pacientes que recibieron plasmaféresis y mejores resultados también en el grupo tratado con plasmaféresis inmediatamente seguida de infusión intravenosa con inmunoglobulina durante 5 días, sin embargo, esto último no ha sido corroborado en otros estudios. En ambas circunstancias los resultados diferenciados alcanzaron significación estadística.

La inmunoglobulina se está usando más que la plasmaféresis debido a la facilidad para su administración, además de esa ventaja no produce inestabilidad hemodinámica y no requiere accesos venosos especiales. El costo de estos 2 tratamientos es comparable, aunque en algunos lugares el costo de la inmunoglobulina es extremadamente caro y sobrepasa al del intercambio plasmático.

En Cuba, desde 1989, se comenzó la producción industrial de una inmunoglobulina i.v. cubana, llamada intacglobin, se presenta en varias formas, desde 10 hasta 120 mL, contiene, cada 100 mL de solución, 0,5; 2,5 o 5 g de IgG, 5 g de dextrosa y agua en cantidad suficiente para el volumen del frasco utilizado. Los productores de esta inmunoglobulina la obtienen de procedimientos industriales a partir de la donación plasmática de múltiples donantes, y aunque todas contienen un predominio amplio de IgG, algunas pueden contener también pequeñas cantidades de IgA y menos de IgM.

Entre las acciones fundamentales de la inmunoglobulina intravenosa (intacglobin) se pueden señalar:

- Inhibición de la unión al complemento y prevención de la formación del complejo de ataque de la membrana.
- Neutralización de algunas citoquinas patogénicas.
- Hiporregulación de la producción de anticuerpos.
- Modulación de receptores Fc mediados por fagocitosis.
- Aumento de la remielinización.
- Modulación de células T y reconocimiento de antígenos.
- Efectos sobre los superantígenos.

Al administrar 2 g/kg de inmunoglobulinas intravenosas, el nivel de IgG en suero aumenta 5 veces y disminuye el 50 % en las próximas 72 h; retorna a los niveles de base entre los 21-28 días. En el líquido cefalorraquídeo la concentración de IgG aumenta 2 veces y regresa a valores normales en 1 semana.

El intacglobin, medicamento de producción nacional, aumenta la viscosidad de la sangre después de su administración. El valor normal de la viscosidad sanguínea es de 1,2-1,8 cp y su incremento por encima de 2,5 cp aumenta considerablemente el riesgo de eventos tromboembólicos, ya incrementados en el síndrome de Guillain Barré debido a la inmovilidad de las masas musculares de las extremidades y al encamamiento; de manera que cualquier condición previa que aumente la viscosidad de la sangre (crioglobulinemia, hipercolesterolemia e hipergammaglobulinemia) hace prácticamente prohibitivo el uso de esta medicación. Por otro lado, su uso obliga, a menos que existan contraindicaciones absolutas, a utilizar la heparina profiláctica en dosis de 5000 unidades subcutáneas cada 12 h.

Complicaciones del uso del intacglobin:

- Cefaleas.
- Escalofríos, mialgias, *discomfort* torácico.

- Fatiga posinfusión, fiebre y náuseas.
- Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar por incremento de la viscosidad sanguínea.
- Meningitis aséptica.
- Reacciones cutáneas (urticaria, lesiones cutáneas liquenoides, prurito palmar, petequias en extremidades, alopecia, vasculitis leucocitoclástica.
- Reacciones anafilácticas graves.
- Necrosis tubular renal.
- Hemólisis.
- Elevación de la eritrosedimentación.

Hay que tener presente, además, que aquellos pacientes con ausencia o severa deficiencia de IgA, pueden presentar severa reacción anafiláctica a este medicamento, razón por la cual es recomendable indicar la determinación de IgA antes de administrarlo.

La eritrosedimentación aumenta 6 veces después de la administración de inmunoglobulina y persiste elevada de 2-3 semanas, aspecto que debe conocerse para evitar falsas interpretaciones.

Algunas entidades cardiovasculares excluyen la plasmaféresis en pacientes con infarto agudo de miocardio (IMA) reciente, angina, sepsis activa o disautonomía cardiovascular del síndrome de Guillain Barré.

Fisioterapia

El tratamiento con fisioterapia tiene los siguientes objetivos:

- Atención a la correcta posición y alineación de miembros y cabeza para evitar la aparición de retracciones o distensiones musculotendinosas y ligamentarias.
- El tratamiento postural será de vital importancia en el desarrollo futuro de muchas patologías, siendo a veces necesario el uso de ortesis funcionales o de posicionamiento (antirrotatorios).
- Cuidado de la piel, evitar la aparición de úlceras por presión.
- Prevención de complicaciones respiratorias (atelectasia, neumonías por disminución de la ventilación pulmonar).
- Mantenimiento de las amplitudes fisiológicas de movimiento.
- Prevención de problemas circulatorios, principalmente por estasis venosa.
- Estimulación sensorial.

La figura 92.2 muestra el algoritmo de tratamiento del síndrome de Guillain Barré.

Pronóstico

La evolución del síndrome de Guillain Barré en la infancia es mejor que en los adultos, la mortalidad alcanza el 1-5 % de los niños, de los que un 25 % quedan con secuelas, en general leves y en forma de debilidad distal de los miembros inferiores. La recuperación puede tomar semanas, meses o años y la mayoría de las personas sobreviven y se recuperan por completo.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidente Cerebrovascular (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), cerca del 30 % de los pacientes aún tiene alguna debilidad después de tres años. La debilidad leve puede persistir en algunas personas.

El pronóstico de un paciente es alentador, si los síntomas desaparecen dentro de un periodo de 3 semanas después de haber comenzado por primera vez.

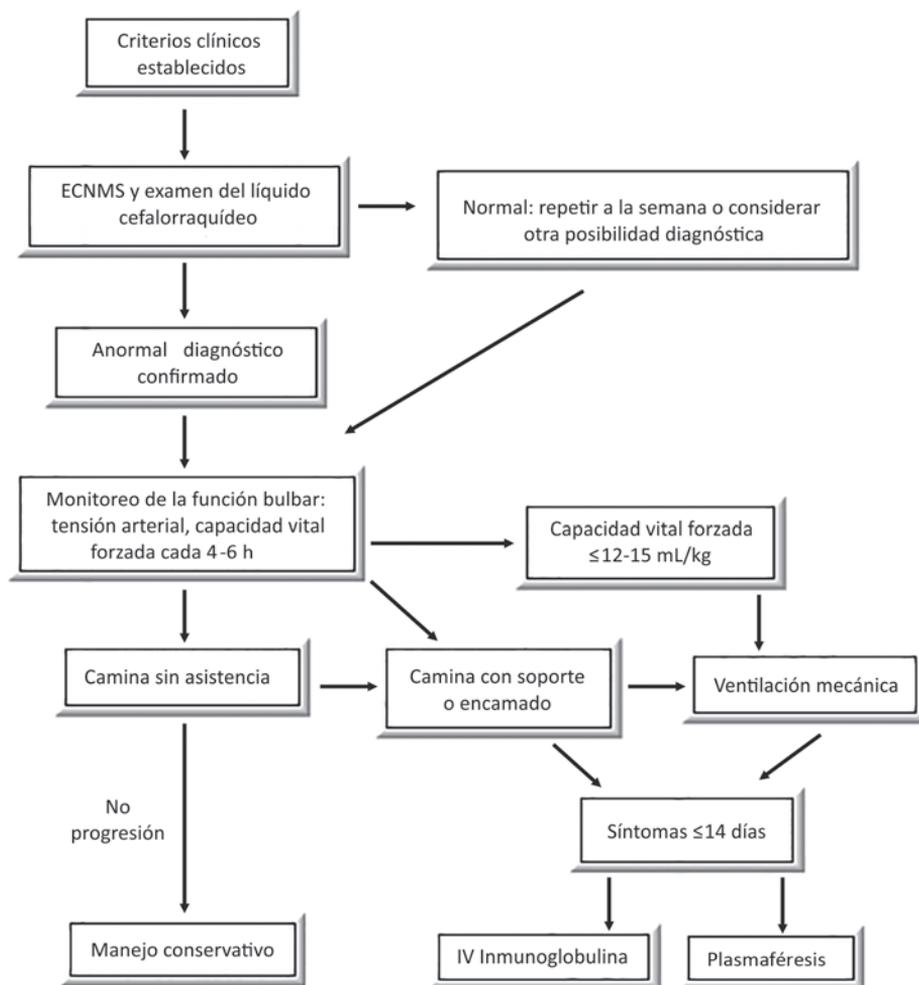


Fig. 92.2. Algoritmo de tratamiento ante un paciente con Guillain Barré.

La mayor afectación clínica es un signo de peor pronóstico. Las formas axonales en general tienen un peor pronóstico que las formas desmielinizantes.

Las causas de muerte incluyen: distrés respiratorio agudo, neumonía nosocomial, broncoaspiración, paro cardíaco inexplicable y tromboembolismo pulmonar.

Los factores asociados con un mal pronóstico son:

- Edad >60 años.
- Progresión rápida de la enfermedad (<7 días).
- Extensión y severidad del daño axonal (amplitud motora distal media <20 % de lo normal).
- Enfermedad cardiorrespiratoria preexistente.
- Tratamiento tardío.

Las complicaciones para un mal pronóstico pueden ser:

- Insuficiencia respiratoria.

- Contracturas de las articulaciones u otras deformidades.
- Trombosis venosa profunda.
- Tromboembolismo pulmonar.
- ARDS.
- Aumento del riesgo de infecciones.
- Presión arterial baja o inestable.
- Parálisis permanente.
- Neumonía.
- Úlceras de decúbito.
- Broncoaspiración de alimentos o líquidos.

Bibliografía

- Ali, A. K. (2014). Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol*, Jan 2.
- Alsheklee, A., Hussain, Z., Sultan, B., Katirji, B. (2008). Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*, 70(18):1608-13.
- Ancona, P., Bailey, M., Bellomo, R. (2018). Characteristics, incidence and outcome of patients admitted to intensive care unit with Guillain-Barre syndrome in Australia and New Zealand. *J Crit Care*, 45:58-64. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.016
- Asbury, A. K., Arnason, B. G., Karp, K. R., McFarlain, D. E. (1978). Criteria for diagnosis of Guillain Barré syndrome. *Ann Neurol*, 28(3):565-6.
- Basic-Kes, V., Kes, P., Zavoreo, I., Lisak, M., Zadro, L., Coric, L., et al. (2012). Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat*, 51(4):673-83.
- Chevret, S., Hughes, R. A., Annane, D. (2017). Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798
- Csurhes, P., Sullivan, A., Green, K., Pender, M., McCombe, P. (2004). T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(10): 1431-1439.: 10.1136/jnnp.2004.052282
- Das, A., Kalita, J., Misra, U. K. (2004). Recurrent Guillain Barré syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 44(2):95-102.
- Devon, I., Rubin, M. D. (2011). Continuum Lifelong Learning. *Neurol*, 17(4):831-854.
- Dimachkie, Mazen M., Barhom, Richard J., (2013). Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin*, 31(2): 491-510.
- Fernando, T. N., Ambanwala, A. M., Ranaweera, P., Kaluarachchi, A. (2016). Guillain-Barré syndrome in pregnancy: A conservatively managed case. *J Family Med Prim Care*, 5(3):688-690. doi: 10.4103/2249-4863.197303.
- Finsterer, J., Stöllberger, C. (2017). Takotsubo in Miller-Fisher and Guillain Barre syndrome. *Am J Emerg Med*, 35(8):1201-1202. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.031
- Fitzpatrick, A. M., Mann, C. A., Barry, S., Brennan, K., Overell, J. R., Willison, H. J. (2011). An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 16(2):84-91.
- Fletcher, D. D., Lawn, N. D., Wolter, T. D., Wijidicks, E. F. (2000). Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology*, 54(12):2311-5.
- Fong, C. Y., Aung, H. W. W., Khairani, A., Gan, C. S., Shahrizaila, N., Goh, K. J. (2018). Bickerstaff's brainstem encephalitis with overlapping Guillain-Barre' syndrome: Usefulness of sequential nerve conduction studies. *Brain Dev*, S0387-7604(18)30033-0. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.001.
- Galldiks, N., Dohmen, C., Neveling, M., Fink, G. R., Haupt, W. F. (2011). Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care*, 11(3):317-21.
- García, G., Cacho, B. (2005). Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Diagnóstico diferencial. *Rev Mex Neuroci*, 6:448-54.
- Gensicke, H., Datta, A. N., Dill, P., Schindler, C., Fischer, D. (2012). Increased incidence of Guillain Barré syndrome after surgery. *Euro J Neurol*, 19:1239-44.

- Goetz, S. (2007). Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In *Clinical Neurology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders.
- González Suárez, I., Sanz Gallego, I., Rodríguez de Rivera, F. J., Arpa, J. (2013). Guillain-Barré syndrome: Natural history and prognostic factors: A retrospective review of 106 cases. *BMC Neurol*, 13:95.
- Green, C., Baker, T., Subramaniam, A. (2018). Predictors of respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*, 208(4):181-188.
- Guillain, G., Barré J., Strohl, A. (1916). Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caracteres clinique et graphique des reflexes tendinaux. *Bulletins et Memories de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*, 40:1462-1470.
- Haymaker, W. K. J. (1949). The Landry-Guillain-Barré syndrome: a clinicopathologic report of fifty fatal cases and a critique of the literature. *Medicine*, 28:59-141.
- Hughes, R. A., Pritchard, J., Hadden, R. D. (2011). Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, Mar 16. CD008630.
- Hughes, R. A., Swan, A. V., Van Doorn, P. A. (2010). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 16. CD002063.
- Islam, M. B., Islam, Z., Rahman, S., Endtz, H. P., Vos, M. C., van der Jagt, M., van Doorn, P. A., Jacobs, B. C., Mohammad, Q. D. (2017). Small volume plasma exchange for Guillain-Barré syndrome in resource poor settings: a safety and feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*, 29;3:40. doi: 10.1186/s40814-017-0185-0.
- Kaida, K. Ariga, T., Yu R. K. (2009). Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders. *Glycobiology*, 19(7): 676-692. doi: 10.1093/glycob/cwp027
- Katri, B., Koontz, D. (2012). Disorders of the peripheral nerves. In: Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., (Eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 76.
- Koeltz, A., Lastere, S., Jean-Baptiste, S. (2018). Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. *Emerg Infect Dis*, 24(4):794-796. doi: 10.3201/eid2404.161536
- Kusunoki, S. (2000). Antigliycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome and autoimmune neuropathies. *Am J Med Sci*, 319(4):234-9.
- Lestayo, Z., Hernández, J. L. (2008). Análisis del comportamiento del síndrome de Guillain-Barré. Consensos y discrepancias. *Rev. Neurol*, 46:230-7.
- Lin, J. H., Tu, K. H., Chang, C. H., et al. (2015). Prognostic factors and complication rates for double-filtration plasmapheresis in patients with Guillain-Barré syndrome. *Transfus Apher Sci*, 52(1):78-83.
- Lo, Y. L. (2007). Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve*, 36(5):615-27.
- López Esteban, P., Gallego, I., Gil Ferrer, V. (2013). Criterios neurofisiológicos en el síndrome de Guillain-Barré infantil. Ocho años de experiencia. *Rev. Neurol*, 56:275-82.
- Luigetti, M., Servidei, S., Modoni, A., Rossini, P. M., Sabatelli, M., Lo, Monaco M. (2015). Admission neurophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome: A single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg*, 135:6-10.
- McGillicuddy, D. C., Walker, O., Shapiro, N. I., Edlow, J. A. (2006). Guillain-Barré syndrome in the emergency department. *Ann Emerg Med*, 47(4):390-3.
- McGrogan A., Madle, G. C., Seaman, H. E., de Vries, C. S. (2009). The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 32:150-63.
- Nayak, R. (2017). Practical approach to the patient with acute neuromuscular weakness. *World J Clin Cases*, 5(7):270-279. doi: 10.12998/wjcc.v5.i7.270.
- Netto, A. B., Taly, A. B., Kulkarni, G. B., Uma, Maheshwara, Rao, G. S, Rao, S. (2017). Complications in mechanically ventilated patients of Guillain-Barre syndrome and their prognostic value. *J Neurosci Rural Pract*, 8(1):68-73. doi: 10.4103/0976-3147.193542.
- Ogna, A., Prigent, H., Lejaille, M., Samb, P., Sharshar, T., Annane, D., Lofaso, F., Orlikowski, D. (2016). Swallowing and swallowing-breathing interaction as predictors of intubation in Guillain-Barré syndrome. *Bra- in Behav*, 7(2):e00611. doi: 10.1002/brb3.611.
- Ojha, A., Zivkovic, S. A., Lacomis, D. (2017). Electrodiagnostic studies in the intensive care unit: A comparison study 2 decades later. *Muscle Nerve*, 2017. doi: 10.1002/mus.25998.
- Pandey, C. K., Raza, M., Tripathi, M., Navkar, D. V., Kumar, A., Singh, U. K. (2005). The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anaesth Analg*, 101(1):220-5
- Petzold, A., Brettschneider, J., Jin, K., Keir, G., Murray, N. M., Hirsch, N. P., et al. (2009). CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*, 40(1):42-9.

- Rao Sudalagunta, S., Babu Sudalagunta M., Sepehrar, M., Khorram, H., Kumar Shiva, Bangalore Raja, Kothandapani Shyamala, *et al.* (2015). Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci*, 13: doi: 10.3205/000220
- Raphaël, J. C., Chevret, S., Hughes, R. A., Annane, D. (2012). Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD001798.
- Resiere, D., Fergé, J. L., Fabre, J., Raad, M., Aitsatou, S., Inamo, J., Cabié, A., Megarbane, B., Mehdaoui, H. (2018). Cardiovascular complications in patients with Zika virus-induced Guillain-Barré syndrome. *J Clin Virol*, 98:8-9. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.002
- Sebastián, U. U., Ricardo, A. V. A., Alvarez, B. C., Cubides, A., Luna, A. F., Arroyo-Parejo, M., Acuña, C. E., *et al*; LACCTIN group. (2017). Zika virus-induced neurological critical illness in Latin America: Severe Guillain-Barre Syndrome and encephalitis. *J Crit Care*, 42:275-281. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.038.
- Seta, T., Nagayama, H., Katsura, K., Hamamoto, M., Araki, T., Yokochi, M., *et al.* (2005). Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg*, 107(6):491-6.
- Shahrizaila, N., Kokubun, N., Sawai, S., Umapathi, T., Yee-Cheun, Chan, Satoshi, K., Hirata, K., Yuki, N. (2014). Antibodies to single glycolipids and glycolipid complexes in Guillain-Barré syndrome subtype. *Neurology*, 83(2): 118-124. doi: 10.1212/WNL.0000000000000577
- Shrivastava, M., Nehal, S., Seema, N. (2017). Guillain-Barre syndrome: Demographics, clinical profile & seasonal variation in a tertiary care centre of central India. *Indian J Med Res*.
- Souayah, N., Nasar, A., Suri, M. F. K., Qureshi, A. I. (2008). National trends in hospital outcomes among patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 10(1):24-28
- Valls, J. S., Casademont, J. P., Berciano, B. D. (2000). Enfermedades de los nervios periféricos. En: Ferreras, V. P., Rozman, C. R., (Eds). *Medicina Interna*. 14 ed. Vol II. Madrid: Ed. Harcourt SA, pp. 1753-70.
- Van Doorn, P. A. (2009). What's new in Guillain-Barré syndrome in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst*, 14(2):72-4.
- Van Doorn, P. A. (2013). Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*, 42(6 Pt 2):e193-201.
- Van Doorn, P. A., Kuitwaard, K., Walgaard, C., van Koningsveld, R., Ruts, L., Jacobs, B.C. (2010). IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol*, Suppl 1:S74-8.
- Vucic, S., Kiernan, M., Cornblath, D. R. (2009). Guillain-Barré syndrome; an update. *J Clin Neurosci*, 16:733-41.
- Walling, A. D., Dickson, G. (2013). Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician*, 87:191-197.
- Wijdicks, E. F., Klein, C. J. (2017). Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc*, 92(3):467-479. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002. 145(2):203-208. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_995_14.
- Willison, H. J., Goodyear, C. S. (2013). Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends in Immunology*, 34(9):453-45
- Winer, J. B. (2014). An Update in Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmune Dis*. doi: 10.1155/2014/793024
- Yadegari S., Nafissi, S., Kazemi, N. (2014). Comparison of electrophysiological findings in axonal and demyelinating Guillain-Barré syndrome. *Iran J Neurol*, 13(3): 138-143.
- Yuki, N., Hartung, H. P. (2012). Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 366:2294-2304.

MUERTE ENCEFÁLICA

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Las culturas primitivas encontraban para casi todos los acontecimientos explicaciones sobrenaturales. Más adelante los filósofos presocráticos, en Grecia, comenzaron a considerarlos como fenómenos naturales. Esto coincide con el nacimiento de la cultura occidental. Los griegos pensaban que el hombre poseía tres espíritus: el espíritu natural, sede de las funciones naturales o vegetativas, como la reproducción, el crecimiento y la nutrición; el espíritu vital, como el pulso y la respiración; y el espíritu intelectual, como el pensamiento y la voluntad. Para ellos la muerte consistía en la pérdida del espíritu al que llamaban vital, localizado en el corazón. De ahí que la muerte se haya hecho coincidir tradicionalmente con la ausencia del pulso cardíaco y de la respiración espontánea. Un animal y un ser humano estaban muertos cuando carecían de pulso y respiración espontánea. El criterio griego de muerte era, por lo tanto, el cardiopulmonar.

El espíritu intelectual tiene su sede en la cavidad craneana, en el cerebro. ¿Qué pasaría si el espíritu intelectual, pereciera antes que el vital? ¿Sería esto una muerte? Ya en ese entonces, los griegos se hacían estas preguntas. Es el esbozo de la idea de muerte encefálica. No obstante, se siguió utilizando el concepto basado en criterios cardiorrespiratorios, el que ha sido usado hasta la actualidad, y que es la base del método tradicional para el diagnóstico de la muerte.

El siglo XX comienza con el concepto de muerte basado en el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias. A lo largo del siglo hay una reevaluación profunda de estos conceptos. Se vuelve a revisar la definición de muerte a causa, fundamentalmente, de dos factores: la aparición de nuevas tecnologías aplicadas a la medicina y el comienzo de la trasplantología cardíaca.

La aparición de nuevas tecnologías posibilitó suplir la función cardiorrespiratoria, que hasta ese momento se consideraba como insustituible, con los aparatos de ventilación mecánica. Aparecen situaciones clínicas nuevas, pacientes cuya actividad cardiorrespiratoria es mantenida por estos dispositivos artificiales, pero la actividad de su cerebro ha desaparecido. Estos pacientes, ¿están vivos o muertos? Estas situaciones clínicas son descritas inicialmente por los autores franceses Wertheimer, Jouvet y Descotes, quienes acuñan en 1959 el término de muerte del sistema nervioso. Mollaret y Goulon, en el mismo año, hablan de coma *depassé*. Estos términos, si bien identificaban una situación de extrema gravedad, no se consideraban sinónimos de muerte del individuo.

Los médicos que trabajaban en las unidades de cuidados intensivos fueron familiarizándose progresivamente con esta situación clínica y pensaban que estos pacientes presentaban un bloqueo de su circulación cerebral. No entraba sangre al encéfalo ya que la presión intracraneana había sobrepasado, en forma prolongada, a la presión arterial sistólica. Se habló de una decapitación fisiológica. Se probó claramente que, aunque se mantuviera la ventilación, ningún paciente retomaba la conciencia. Evolucionaban a la asistolia en un plazo relativamente corto.

El segundo hecho particularmente importante en el origen y desarrollo rápido de estos nuevos conceptos es el comienzo de la trasplantología cardíaca. En diciembre de 1967, Christian

Barnard realizó el primer trasplante de un corazón humano. Beecher y Murray, miembros de un comité supervisor de la ética de la investigación en experimentación humana de la Universidad de Harvard, insisten en crear una comisión para repensar la definición de muerte. Pocas semanas después se crea el Comité *ad hoc* de la Universidad de Harvard para examinar la definición de muerte encefálica, coordinado por Beecher.

Es en ese momento que comienza la historia de la nueva y actual definición de muerte encefálica. Este comité publica sus conclusiones “Una definición de coma irreversible: nuevo criterio de muerte” en la *Revista de la Asociación Médica Norteamericana (JAMA)*, en agosto de 1968. Es la primera vez que se identifica la muerte encefálica con la muerte del individuo. Tanto en Estados Unidos de Norteamérica como en muchos otros países se adoptan rápidamente estos criterios. En forma simultánea e independiente se redacta un documento con cambios radicales en el concepto de muerte en Sydney, Australia, durante la XXII Reunión Médica Mundial.

En 1971, hubo un avance conceptual. Mohandas y Chou, neurocirujanos de Minneapolis, sugirieron que en pacientes con lesiones intracraneanas irreparables, bien documentadas, el daño irreversible del tronco cerebral constituía el momento de no retorno. Este nuevo avance conceptual tuvo amplia aceptación y algunos científicos y filósofos comenzaron a considerar como sinónimo de muerte la pérdida irreversible de la función del tronco cerebral. Se generó un grupo de criterios para el diagnóstico de este estado, conocidos como los criterios de Minnesota. La muerte encefálica sería así la muerte del tronco exclusivamente.

En la misma línea conceptual se publica en 1976 el *Código del Reino Unido* en el que se especifica que la pérdida funcional irreversible del tronco cerebral constituye la muerte del encéfalo. Tres años después se identifica a la muerte del tronco cerebral con la muerte del individuo, aunque persista algún órgano funcionando mediante medidas artificiales.

En 1981 se crea en Estados Unidos la Comisión Presidencial para el Estudio de Problemas Éticos en Medicina, la que examina el tema y llega a la conclusión de que existe un consenso médico alrededor de criterios muy similares a los propuestos por el Comité de Harvard. Se refieren a la muerte encefálica como la pérdida de la función de todas las estructuras por encima del *foramen magnum* (corteza cerebral y tronco encefálico).

Existe también una tercera formulación: muerte neocortical. Sus defensores se basan en que el elemento fundamental que define a la persona es el contenido de la conciencia, localizado fundamentalmente en la neocorteza cerebral. Su pérdida irreversible constituiría, por lo tanto, la pérdida irreversible de la persona. El paradigma de esta situación es el estado vegetativo persistente. Esta formulación es actualmente usada solo a nivel filosófico y genera controversias muy profundas.

Formulaciones de la muerte según criterios neurológicos

Como se ha expuesto a lo largo de la descripción de la evolución del concepto de muerte encefálica, existen discrepancias sobre cuál es la porción del encéfalo que debe perder irreversiblemente sus funciones para que un ser humano pueda ser declarado muerto. Las formulaciones son fundamentalmente tres, las dos primeras en uso en la práctica médica actual, con diferencias mínimas entre sí, y la tercera, conceptualmente más alejada, como una teoría más bien filosófica.

Criterio de todo el encéfalo. Esta formulación se refiere a la pérdida irreversible de las funciones de todas las estructuras intracraneanas: hemisferios cerebrales, tronco encefálico y cerebelo. Es la formulación apoyada en 1981 por el Informe de la Comisión Presidencial (*President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Defining Death*) y por los criterios de Harvard. En todos estos protocolos se especifican una serie de criterios clínicos y de pruebas instrumentales para hacer el diagnóstico de muerte encefálica, que presentan entre sí diferencias metodológicas, pero no conceptuales. Las críticas

a esta formulación son fundamentalmente dos: la falta de constancia en la aparición de diabetes insípida (frecuencia descrita entre el 5-85 % de las muertes encefálicas), lo que evidenciaría que la neurohipófisis funciona y, en segundo lugar, la existencia de cierta actividad en el electroencefalograma en algunos pacientes (25 %). La Comisión presidencial dice que el médico no se debe conformar con la mera actividad de células o grupos de células si tal actividad no se manifiesta como de significación para el organismo como un todo. Sin embargo, no proporciona criterios para diferenciar el tipo de actividad eléctrica que representa un funcionamiento significativo del de mera actividad eléctrica. El mandato fundamental de dicha comisión es el cese irreversible de todas las funciones del encéfalo entero.

Criterio de muerte de tronco encefálico (encéfalo como un todo). Este concepto de muerte del tronco encefálico ha sido defendido y adoptado, entre otros, por autores británicos. Fue Christopher Pallis quien ofreció su definición de muerte según criterios neurológicos cuando dijo que existía solamente una muerte humana, la pérdida irreversible de la capacidad para la conciencia (despertar), unida a la pérdida irreversible de la capacidad para respirar, y como consecuencia, no poder mantener un latido cardíaco espontáneo. Estas funciones se pierden cuando el tronco cerebral deja de funcionar. Diferentes razones prácticas promovieron una popularización de este concepto en diversos países, principalmente en los de la comunidad británica. El desarrollo de los criterios de Minnesota llevó a los criterios británicos de 1976.

Desde el punto de vista práctico, los criterios están bastante próximos, porque en el *Código del Reino Unido* se cita que “las pruebas instrumentales como el electroencefalograma o las pruebas de flujo sanguíneo cerebral no son necesarias” y, tanto los criterios norteamericanos de la Comisión presidencial como los recientemente emitidos por la Academia Americana de Neurología tampoco consideran indispensable su realización en todos los casos. Ésta última especifica que “la realización de una prueba confirmatoria no es obligatoria, pero sí deseable en pacientes en los que algún componente específico de la exploración clínica no puede ser evaluado con exactitud”.

Muerte encefálica según los autores británicos. Los criterios británicos requieren de algunas condiciones para su formulación:

- Daño estructural irreversible del tronco cerebral.
- Estabilidad hemodinámica, térmica, endócrina y metabólica.
- Ausencia de depresores y bloqueantes neuromusculares.
- Un tronco encefálico muerto puede diagnosticarse a la cabecera del enfermo solamente con el examen clínico, si se cumplen las condiciones anteriores.
- No es necesario realizar ningún examen paraclínico confirmatorio.

Como expresa el autor británico Christopher Pallis:

La mayoría de las personas mueren porque su circulación se detiene y los médicos tratan no pueden reinstaurarla. Si la circulación se reinstala dentro de un periodo de segundos, el paciente habrá sufrido, como máximo, una pérdida transitoria de conciencia. Si la circulación se reinstala luego de 3-4 min, puede haber daño anóxico grave, con lesión irreversible de los hemisferios cerebrales (sede de las funciones cognitivas, afectivas y perceptivas), mientras que el tronco encefálico, sede de las funciones vegetativas y menos vulnerable a la anoxia, puede estar indemne. Si el corazón no retoma su actividad por un lapso mayor de tiempo, ambos hemisferios cerebrales y el tronco cerebral habrán muerto y el paciente también, de acuerdo con los criterios clásicos cardiorrespiratorios. Las catástrofes intracraneanas mayores pueden destruir el tronco encefálico en forma irreversible. Al destruirse ciertas regiones más altas del tronco, el paciente pierde la conciencia, ya que estas partes activan a los hemisferios cerebrales, generando lo que se denomina capacidad para la conciencia o reacción de despertar. Si se destruye todo el tronco encefálico se detiene también la respiración espontánea, ya que su estímulo está generado por células

localizadas en la región más inferior del tronco del encéfalo. Pero si estos pacientes son ventilados artificialmente y, por lo tanto, le llega al corazón sangre oxigenada, se puede mantener por un cierto tiempo la función circulatoria. Esto se debe a que el corazón, a diferencia del aparato respiratorio, es automático, no necesita del estímulo del sistema nervioso para contraerse.

Pallis habla de un solo tipo de muerte, la muerte del tronco encefálico, aunque puede haber diferentes formas de morir. El tronco encefálico puede morir como resultado del cese de su circulación por un tiempo prolongado (proceso ascendente), lo que ocurre en el caso de una muerte que comienza con la detención de la función cardiorrespiratoria, o como resultado de una catástrofe intracraneana primaria (proceso descendente).

Muerte encefálica en Uruguay. En 1980, el problema del concepto y el diagnóstico de muerte encefálica pasaron a estudiarse profundamente en Uruguay. Uno de los pioneros fue el profesor Humberto Correa, luego Profesor Titular de Medicina Intensiva de la Universidad de la República del Uruguay. Al revisar profundamente los diferentes conceptos y criterios existentes se inclinó por los criterios británicos, debido fundamentalmente a su sencillez y facilidad práctica. En Uruguay se adopta esta definición de muerte encefálica y son los criterios británicos los que se usan.

El término “muerte encefálica” es el que debe ser usado en lugar de “muerte cerebral” usado inicialmente como traducción de *brain death*, ya que cerebro, del latín *cerebrum*, se refiere solo a los hemisferios cerebrales y omite al tronco cerebral, que es fundamental tanto en la formulación de todo el encéfalo como en la del tronco encefálico.

Formulaciones neocorticales de la muerte o muerte de la neocorteza cerebral

Las diferencias entre las dos formulaciones de la muerte encefálica que se han detallado son de menor importancia, tanto desde el punto de vista filosófico como práctico. Sin embargo, se diferencian sustancialmente de la formulación neocortical de la muerte. Este último concepto se originó varios años después de los otros. Los defensores de esta formulación proponen definir la muerte sobre la base de la pérdida de la función indispensable y fundamental para la naturaleza humana, la percepción, la conciencia (su contenido) y las funciones cognitivas. Sería, para ellos, la condición necesaria y suficiente para diagnosticar la muerte. Algunos autores la han referido como la pérdida irreversible de la personalidad del individuo. Esta posición se vincula fuertemente con el manejo de los pacientes en estado vegetativo persistente, de los anencefálicos y de las demencias en su etapa avanzada. Esta formulación de muerte es sujeto de discusión en todos los encuentros sobre el tema, fundamentalmente desde el punto de vista filosófico. Según el profesor Calixto Machado, investigador cubano del tema: “Existe solo una función insustituible que caracteriza al ser humano: el contenido de la conciencia. No obstante, la sociedad no está preparada aún para definir, diagnosticar y aceptar una definición de muerte basada en la ausencia irreversible del contenido de la conciencia, cuando esta función desaparece aisladamente”.

Es de gran importancia la reflexión de Diego Gracia, de la Cátedra de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, sobre la evolución de estos conceptos:

La muerte no es un hecho natural, ya que siempre está mediatizada por la cultura. Es un hecho cultural, humano. Los criterios de muerte cardiopulmonar, de muerte encefálica, de muerte neocortical, son construcciones culturales, convenciones racionales que no pueden

identificarse sin más con el concepto de muerte natural. No hay muerte natural. Toda muerte es cultural y los criterios de muerte también lo son. Es el hombre el que dice qué es vida y qué es muerte y puede ir cambiando su definición de estos términos con el paso del tiempo.

Dicho de otra manera, el tema de la muerte está siempre abierto. Es inútil querer cerrarlo de una vez por todas.

Muerte del individuo. Estado actual del problema

Dadas las discrepancias y las diferencias en los criterios aceptados por los países e incluso dentro de un mismo país, se han comenzado a realizar esfuerzos dirigidos a elaborar guías comunes. Algo difícil debido a las diferentes culturas, creencias, religiones, posiciones filosóficas etc.

En un documento de consenso, recientemente publicado, se insiste en que independientemente del origen de la alteración fisiopatológica que lleva a la muerte, sea cardíaca o neurológica, todas convergen en una única muerte, la muerte del cerebro. Puede ser inicialmente de origen circulatorio, por ejemplo, un paro cardíaco, pero finalmente lleva a la muerte del cerebro. En este documento se definen siete puntos principales aprobados por todos los asistentes, lo suficientemente amplios como para no generar discrepancias importantes:

- La determinación de la muerte se realiza fundamentalmente usando criterios clínicos basados en la observación y el examen directo del paciente, una vez que las precondiciones están presentes y las condiciones que pueden llevar a confusión han sido excluidas.
- Se describen las secuencias fisiológicas que llevan al cese de las funciones circulatorias y neurológicas y que terminan con la muerte.
- Se definen las pruebas o análisis clínicos que constituyen el estándar mínimo necesario para la determinación de la muerte para ambas secuencias, circulatoria y neurológica. Se especifican también las precondiciones necesarias y las condiciones que pueden confundir y que invalidan el diagnóstico clínico de muerte.
- Pueden ser útiles ciertas pruebas auxiliares y exámenes de laboratorio en situaciones en las que el examen clínico no puede ser realizado o hay condiciones de confusión; algunas limitantes de estas pruebas implican la necesidad de ampliar la investigación científica para mejorar su confiabilidad.
- Se generó un grupo de terminología con definiciones precisas.
- Se propuso una definición operacional de muerte, basada en estándares médicos medibles. Los participantes acordaron evitar el uso de términos basados en la anatomía, como el de muerte encefálica o el de muerte cardíaca: “La muerte acontece cuando hay pérdida permanente de la capacidad para la conciencia y de todas las funciones del tronco cerebral”. Sucede por un cese irreversible de la circulación o por una lesión intracraneana catastrófica.
- Se acordó que para seguir adelante se necesita la colaboración amplia de los involucrados en estos temas, revisiones sistemáticas y gradación de la evidencia disponible.

En Cuba, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía publicó sus criterios diagnósticos acerca de la muerte encefálica en 1990. Posteriormente, y como resultado de varios años de estudio e investigaciones de la Comisión nacional para la determinación de la muerte en Cuba se publicó, en la edición ordinaria del 21 de septiembre del 2001 de la *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, la Resolución Nº 90 de Salud Pública para la determinación y certificación de la muerte en Cuba. Estos documentos legales son de una importancia trascendental, ya que además de dar respuesta al código civil cubano actual en lo que respecta a la determinación y certificación de la muerte, reconocen e incluyen la pérdida irreversible de todas las funciones encefálicas como un signo de muerte y dejan bien claro que la muerte del individuo es una sola, por lo que la muerte encefálica equivale a la muerte del individuo; no es otro tipo de muerte, sino una forma de morir.

Diagnóstico de muerte encefálica

Para el diagnóstico clínico, según los criterios británicos (muerte del tronco cerebral o del encéfalo como un todo) no es necesario solicitar pruebas instrumentales. Este protocolo también se utiliza en Uruguay desde 2001 y ha sido actualizado en 2012.

De no ser posible la realización del diagnóstico clínico, por no cumplir el paciente con los prerrequisitos, se solicitarán las pruebas instrumentales. El diagnóstico se basa en la confirmación del cese irreversible de las funciones del tronco encefálico.

El diagnóstico debe realizarlo un profesional que sepa hacerlo. El médico que cuida a estos pacientes es frecuentemente un intensivista, ya que las condiciones aparecen en pacientes ventilados y en los sitios donde se realiza asistencia respiratoria mecánica. Es por ello que el intensivista debe estar familiarizado con el diagnóstico clínico de muerte encefálica. En algunos países lo realiza el neurólogo, pero el médico que trata estos pacientes debe ser el que realice el diagnóstico. Es importante, sin embargo, que el diagnóstico sea realizado por profesionales independientes de los equipos de trasplante.

El diagnóstico de muerte encefálica es clínico en la gran mayoría de los casos, se basa en la confirmación del cese irreversible de las funciones del tronco encefálico. Para realizar el diagnóstico clínico la causa del coma debe ser conocida, estructural e irreparable. Si la causa del coma es desconocida o no estructural, el diagnóstico no puede ser únicamente clínico. El diagnóstico será parcialmente clínico, complementado por pruebas auxiliares en casos de comas estructurales con impedimentos para la realización del examen clínico, comas no estructurales y comas de causa desconocida.

En el diagnóstico clínico de muerte encefálica se deben cumplir ciertas precondiciones para que el examen sea aceptable. No es necesario ninguna prueba paraclínica para corroborar el diagnóstico si el paciente cumple con las tres precondiciones:

- Paciente en coma profundo, arreactivo; paciente en asistencia respiratoria mecánica (ARM).
- Presencia de estabilidad con ausencia de depresores.
- Paciente con ausencia de reflejos del tronco cerebral.

Coma profundo, arreactivo. No hay ningún tipo de movimientos ante estímulos nociceptivos aplicados por encima del agujero occipital. (*score* de coma de Glasgow de 3 puntos) Es importante la aplicación del estímulo por encima del agujero occipital, ya que la respuesta motora espinal generada por estímulos más bajos puede ser refleja. En la muerte encefálica puede existir actividad motora de origen medular generada ante estímulos o espontánea. En el primer caso se consideran reflejos de origen medular, en el segundo automatismo. Es fundamental saber que estos movimientos pueden existir, reconocerlos y diferenciarlos de las respuestas motoras de origen encefálico, estas descartan que el paciente esté en muerte encefálica.

- Paciente en asistencia respiratoria mecánica. La apnea es resultado de una lesión irreversible del tronco cerebral, para que la función ventilatoria se realice debe ser generada por un respirador. Estos pacientes solo están en los sectores hospitalarios donde hay respiradores artificiales (emergencia, unidad de cuidados intensivos, recuperación posanestésica). Ningún paciente ventilando espontáneamente, por definición, puede estar en muerte encefálica.

La causa debe ser conocida, estructural, irreparable. Lesión estructural grave, comprobada por el médico en la tomografía axial computarizada de cráneo (TEC, HSA, ACV grave). No debe haber trauma raquímedular cervical que pueda comprometer los movimientos respiratorios.

Estabilidad. La estabilidad puede ser espontánea o estar sustentada por drogas vasoactivas y tratamiento de reposición: hemodinámica (PAS ≥ 90 mmHg), gasométrica (PaO₂ ≥ 100 mmHg), térmica (temperatura central ≥ 32 °C), metabólica (glucemia de 0,7-3 g/L, natremia de 120-160 mEq/L), ácido-base (pH entre 7,2-7,6).

Ausencia de sustancias depresoras del sistema nervioso central o sustancias paralizantes. Estas sustancias pueden ser causa del coma o contribuir al cuadro clínico. Ante la mínima sospecha de una intoxicación por fármacos u otras sustancias depresoras del sistema nervioso central el valor diagnóstico clínico de ausencia de función del tronco cerebral es nulo. Está contraindicada la prueba de apnea, ella no es inocua hasta que exista la seguridad de que la depresión farmacológica no está modificando la respuesta. El tiempo de espera es variable, estará de acuerdo con la vida media de los fármacos o sustancias presentes y con las condiciones biológicas del paciente. En estos casos solo una prueba auxiliar que demuestre ausencia de flujo cerebral permite evitar la espera y realizar el diagnóstico de muerte encefálica.

Si el coma cumple con estas características, se pasa a la evaluación clínica del tronco cerebral. Se busca demostrar la ausencia total de función del tronco cerebral (ausencia de reflejos y apnea). Si además del coma arreactivo, en un paciente espontánea o artificialmente estable, se demuestra ausencia de función del tronco cerebral no será necesario realizar ningún examen auxiliar. Este paso completa el diagnóstico de muerte encefálica.

Ausencia de reflejos del tronco cerebral. Los exámenes clínicos para la evaluación del tronco cerebral valoran la integridad del tronco encefálico a través del examen de los reflejos del tronco y el centro respiratorio. No debe haber movimientos espontáneos ni provocados de las pupilas ni de los globos oculares. Las pupilas pueden ser intermedias o midriáticas.

- Reflejos del tronco (Tabla 93.1). Deben estar ausente los reflejos fotomotor y consensual, corneano, oculocefálicos (su exploración está contraindicada si hay fractura cervical), oculovestibular (su exploración está contraindicada si hay otorragia u otorraquia), nauseoso y tusígeno. La demostración de ausencia total de función del tronco cerebral (ausencia de reflejos y apnea) completa el diagnóstico de muerte encefálica.

La respuesta a las siguientes preguntas debe ser negativa:

- ¿Las pupilas responden a la luz?
- ¿Hay respuesta al estimular la córnea?
- ¿Se produce algún gesto ante estímulos nociceptivos?
- ¿Hay movimientos oculares al irrigar los oídos? (20 mL de agua a 20 °C, se puede repetir 3 veces, hasta 60 mL, no debe aparecer ningún movimiento).
- ¿Hay movimientos oculares al rotar la cabeza?
- ¿Se produce tos o náuseas con catéter en vía aérea?
- Se contraindica o es imposible la exploración de los reflejos del tronco si hay lesiones faciales graves, edema de párpados que impida la observación de los movimientos extrínsecos o intrínsecos, fractura cervical, otorragia u otorraquia.

Tabla 93.1. Respuesta de los reflejos del tronco cerebral en la muerte encefálica

Reflejo	Respuesta	Vía y nivel
Pupilar (fotomotor, consensual)	Ausencia de respuesta pupilar a la luz	II y III pares Diencefalo- mesencefálico
Oculocefálico	Ausencia de movimientos oculares ante la movilización lateral de la cabeza	VIII, III y VI pares Protuberancia-bulbo
Oculovestibular	Ausencia de movimientos oculares ante la estimulación calórica del tímpano	VIII, III y VI pares Protuberancia-bulbo
Corneano	Ausencia de parpadeo y elevación del globo ocular al estimular la córnea	III, V y VII pares Protuberancia

Tabla 93.1. Continuación

Reflejo	Respuesta	Vía y nivel
Tusígeno-faríngeo	Ausencia de tos ante la aspiración de secreciones y de esfuerzo de vómito al estimular la faringe	IX y X pares Bulbo
Evaluación del centro respiratorio	Ausencia de movimientos respiratorios con PaCO ₂ >60 mmHg	Centro respiratorio Bulbo

- Centro Respiratorio. Se realiza una prueba de apnea con la que se evalúa la respuesta del centro respiratorio a un estímulo supramáximo (hipercapnia con PaCO₂ ≥60 mmHg). Se contra-indica la prueba en presencia de EPOC, retencionista crónico (porque no está uniformemente aceptado cuál es el nivel de PaCO₂ que constituye un estímulo supramáximo), insuficiencia respiratoria grave, cuadriplejía por lesión cervical alta, situaciones de inestabilidad hemodinámica, térmica, metabólica, presencia de fármacos depresores del sistema nervioso central o curarizantes.
- Preparación y monitorización del paciente. Se debe evaluar continuamente la estabilidad del paciente con monitoreo ECG, oximétrico y control de presión arterial. Se preoxigena con O₂ al 100 % durante 10 min. Se ajusta la ventilación para llevar la PaCO₂ a valores cercanos a 40 mmHg.
- Comienzo y desarrollo de la prueba. Oxigenación apneica:
 - Se desconecta al paciente de la asistencia respiratoria mecánica y se coloca el catéter con O₂ a 2-3 L/min, con su extremo distal unos centímetros por encima de la carina.
 - Se evalúa el ascenso de la PaCO₂ con gasometrías seriadas. La primera se realiza 5-8 min luego de la desconexión. La velocidad de ascenso de la PaCO₂ es variable, depende del metabolismo del paciente, del flujo de oxígeno que se administre y de la PaCO₂ con que se comience.
 - Se evalúa la respuesta del centro respiratorio a un estímulo supramáximo: hipercapnia ≥60 mmHg.
- Evaluación de la respuesta. Se observa si aparecen movimientos respiratorios. De aparecer (en cualquier momento de la prueba, independientemente de la PaCO₂), se reconecta al paciente. Se trata de una prueba de apnea negativa para el diagnóstico de muerte encefálica:
 - Si aparece inestabilidad durante la realización de la prueba, ésta se debe suspender y reconectar de inmediato al paciente, independientemente del nivel de PaCO₂ alcanzado. Si se suspende antes de llegar al nivel de CO₂ ≥60 mmHg, sin haber aparecido movimientos ventilatorios, se trata de una prueba indeterminada.
 - Si al llegar a una PaCO₂ ≥60 mmHg, el paciente no ha presentado movimientos ventilatorios, se considera como positiva la prueba de apnea para el diagnóstico de muerte encefálica. Deben ser movimientos respiratorios claros; no se debe confundir un latido cardíaco hiperdinámico, debido a la acción de drogas y de la hipercapnia, con un movimiento respiratorio.
- Prueba de apnea modificada
 - Si la situación clínica no permite desconectar al paciente, una opción posible es la hipoventilación controlada con disminución de la frecuencia respiratoria a 4/min, sin alterar el resto de los parámetros del ventilador.
 - Se administra una FiO₂ del 100 %. Con esta variante se logra mantener la presión positiva en la vía aérea, minimizar el riesgo de hipoxemia y se pueden evaluar los movimientos respiratorios con el paciente conectado al ventilador.
 - Una vez que la PaCO₂ llega a 60 mmHg o cerca de ese valor, si los movimientos respiratorios no son evidentes, se desconecta al paciente durante 1 min. Si no se observan

movimientos respiratorios durante el transcurso del ascenso de la PaCO_2 , y tampoco en el minuto de observación desconectado, la prueba de apnea es positiva para el diagnóstico de muerte encefálica.

- Si aparecen movimientos respiratorios en cualquier momento, se trata de una prueba de apnea negativa para el diagnóstico de muerte encefálica. Se reconecta al paciente.

El diagnóstico clínico de muerte encefálica debe ser reiterado y depende de la causa, es lo que se conoce como periodo de observación. En el caso de encefalopatía anoxo-isquémica el periodo de observación es de 24 h. En el resto de las situaciones clínicas el periodo se establece, por consenso, en 90 min.

Una vez repetido el examen, si el resultado es coherente con el primero, se confirma la muerte encefálica. La hora de la muerte es la de la primera prueba de apnea positiva, aunque solo se pueda afirmar luego de finalizada la segunda. El periodo de observación puede acortarse si se utiliza un método auxiliar de diagnóstico que confirme los hallazgos clínicos.

El diagnóstico de muerte encefálica debe constar en la historia clínica y debe quedar firmado por dos médicos, independientes de los equipos de trasplante.

Necesidad de pruebas auxiliares

Existen pruebas auxiliares para el diagnóstico de muerte encefálica. El diagnóstico permite discontinuar las medidas, aclarar la situación a la familia y no prolongar los tratamientos fútiles. Debe subrayarse que en estos casos la donación de órganos está contraindicada. No son necesarias si el diagnóstico se completó por el método clínico, pero pueden emplearse en caso de lesión estructural demostrada, acompañada de la imposibilidad de realizar la totalidad de las pruebas.

Si no se conoce la causa del coma se puede realizar el diagnóstico con pruebas de:

- Inestabilidad hemodinámica. Es posible hacer diagnóstico de paro circulatorio cerebral con pruebas complementarias, pero su utilidad para el diagnóstico de muerte encefálica es válido solamente si el *shock* está compensado. El *shock* refractario contraindica al paciente como donante.
- Inestabilidad metabólica. Es necesario intentar corregir las alteraciones metabólicas extremas antes de pasar al uso de pruebas instrumentales. Los valores extremos que deben ser corregidos para realizar el diagnóstico clínico son:
 - Natremia: 120-160 mEq/L
 - Glucemia: 0,7-3 g/L
 - pH: 7,20-7,60
- Inestabilidad térmica. La hipotermia <32 °C debe corregirse, de ser posible, también con medidas médicas. Si no se corrige el trastorno, no puede realizarse el diagnóstico clínico de muerte encefálica.
- Presencia de fármacos depresores o curarizantes. En esta situación es en la que toman más importancia los exámenes auxiliares.
- Imposibilidad de explorar los reflejos troncoencefálicos por lesión de los receptores o nervios (graves lesiones destructivas del macizo facial).
- Prueba de apnea indeterminada o contraindicada.

En la gran mayoría de los casos se realiza el diagnóstico clínico sin necesidad del uso de pruebas auxiliares, sin embargo, las pruebas instrumentales son obligatorias para el diagnóstico de muerte encefálica en las siguientes excepciones:

- Desconocimiento de la causa del coma.

- Destrucciones traumáticas del macizo facial.
- Intolerancia o contraindicación de la prueba de apnea.
- Traumatismo raquímedular.

No son obligatorias, pero sí recomendables para acortar la estadia en una unidad de cuidados intensivos, y para evitar el deterioro en los probables donantes y aclarar la situación a los familiares y al equipo de asistencia, en los siguientes casos:

- Presencia de fármacos depresores, especialmente barbitúricos.
- Alteraciones metabólicas o hipotermia que no se corrigen a pesar de un tratamiento médico agresivo.

Pruebas diagnósticas instrumentales

El número y el tipo de análisis o pruebas diagnósticas instrumentales a utilizar y que evalúan el flujo sanguíneo cerebral deben ser valorados de forma individual, atendiendo a las características particulares de cada caso y a las aportaciones diagnósticas de las técnicas empleadas. Son de dos tipos:

Sonografía con Doppler transcraneal (DTC). Es portátil, se hace al lado de la cama del paciente, rápido, no invasivo. Mide la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en los vasos grandes de la base del cerebro, polígono de Willis y sus ramas principales. El patrón de paro circulatorio cerebral está constituido por dos sonogramas específicos, el flujo reverberante (Fig. 93.1) y las espigas sistólicas (Fig. 93.2). Estos deben consignarse en los vasos del sector anterior (arterias cerebrales medias bilaterales) y tronco basilar en el sector posterior. Si no hay ninguna imagen el estudio es indeterminado.

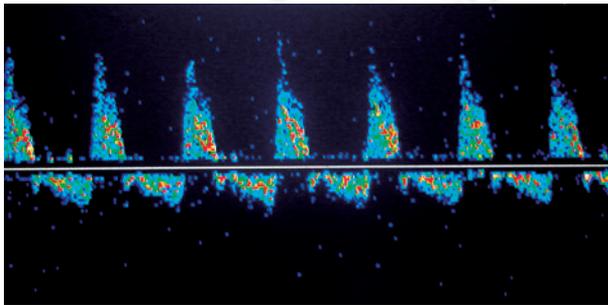


Fig. 93.1. Patrón de flujo reverberante.

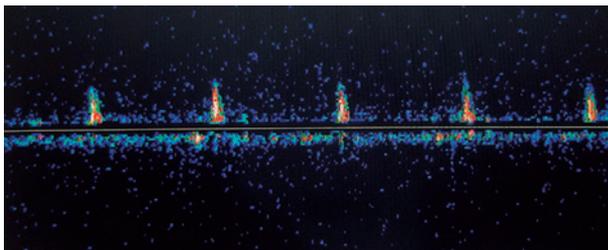


Fig. 93.2. Patrón de espigas sistólicas.

El patrón de paro circulatorio cerebral tiene el 99 % de especificidad. Es el examen recomendado en primer lugar para el diagnóstico de muerte encefálica, cuando es necesaria una prueba auxiliar.

Para el empleo del Doppler transcraneal deben cumplirse las siguientes condiciones:

- La situación hemodinámica y gasométrica del paciente debe ser estable, con una presión arterial media (PAM) ≥ 70 mmHg (PAS y PAD no inferiores a 90/50 mmHg).
- Que exista hermetismo de la caja craneana.
- Que no exista craneotomía descompresiva, ventriculostomía, derivación, fracturas abiertas.

Si el paciente con estas patologías tiene flujo continuo en el Doppler transcraneal (o flujo conservado con otros estudios que valoren el flujo sanguíneo cerebral) y no hay acción de sedantes, se debe intentar realizar el diagnóstico de muerte encefálica con pruebas de función neuronal como la de los potenciales evocados (resistentes a la acción de sedantes) o el electroencefalograma. Los falsos positivos son individuos que tienen patrón de parada circulatoria cerebral y prueba de apnea negativos para el diagnóstico de muerte encefálica.

Esta situación se ve con poca frecuencia. La parada circulatoria cerebral (PCC) y la muerte encefálica no son sincrónicas y puede existir un periodo corto de actividad encefálica mínima luego de la parada circulatoria cerebral (presencia de reflejo corneano, extensa pronación). En estos casos se espera la desaparición de todos los signos clínicos.

Los patrones de parada circulatoria cerebral son el flujo reverberante o flujo diastólico invertido y las espigas sistólicas. El patrón de separación sistodiastólica no se acepta como patrón de parada circulatoria cerebral y la ausencia de flujo se puede aplicar siempre que haya un estudio previo de Doppler transcraneal que demuestre ventanas permeables al ultrasonido.

El operador del Doppler transcraneal debe tener experiencia demostrada y conocimiento sobre hemodinamia encefálica, preferentemente un médico intensivista. Si se realizan pruebas instrumentales en las que se evidencie el patrón de parada circulatoria cerebral, el patrón debe mantenerse por un periodo de 30 min.

Doppler transcraneal y craneotomía descompresiva. La craneotomía descompresiva es una alternativa terapéutica cada vez más usada para el tratamiento de la hipertensión intracraneana en la injuria encefálica aguda. El procedimiento conduce a una pérdida de la hermeticidad craneal con la finalidad de lograr un descenso de la presión intracraneal (PIC). La interpretación del Doppler transcraneal debe ser cuidadosa en estas situaciones, se recomienda el seguimiento del método con varios estudios separados, de acuerdo a la impresión clínica.

Angiogramografía cerebral con radiofármacos (HMPAO Tc-99). Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica intacta. El diagnóstico se realiza en base a dos criterios:

- Ausencia de perfusión a través de las arterias carótidas internas durante la fase angiogramagráfica.
- Ausencia completa del radiotrazador en los hemisferios cerebrales y en la fosa posterior, conociéndose esta imagen como signo del cráneo hueco.

Técnicas de medicina nuclear con radioisótopos y trazadores lipofílicos. Evalúan el flujo sanguíneo cerebral tienen el inconveniente de precisar trasladar al paciente fuera de la unidad de cuidados intensivos y su escasa disponibilidad hospitalaria.

Arteriografía cerebral de los 4 vasos. Muestra claramente la ausencia de flujo intracraneano. Sus desventajas son el traslado del enfermo y el uso de contraste intravenoso, que podría producir daño renal a un órgano potencialmente trasplantable.

Angio-TAC helicoidal multicorte. Es una técnica de alta resolución que permite realizar angiografías completas, tanto de la circulación anterior como de la posterior con una excelente definición de imagen y reconstrucciones tridimensionales del árbol vascular. En situaciones de muerte encefálica se documenta la ausencia completa de circulación intracraneal. También necesita la administración de contraste y el traslado del paciente.

Para evaluar la función neuronal se utilizan otras pruebas:

Electroencefalografía. Puede usarse si no se puede contar con un examen de valoración del flujo cerebral. Debe ser realizado por personal calificado. El silencio eléctrico se define como la ausencia de actividad eléctrica de origen cerebral (>2 mv). En el coma postanoxo-isquémico, un electroencefalograma plano debe repetirse a las 24 h, ya que puede reaparecer actividad eléctrica cortical en este plazo. No debe usarse si hay acción de fármacos depresores del sistema nervioso central (sedantes o hipnóticos), grave hipotermia o hipotensión.

El trazado debe ser realizado por un periodo de tiempo >30 min, con electrodos separados entre sí por 10 cm, con ubicación en región frontal, temporal, occipital y parietal, y estimulación dolorosa al paciente, puede registrar cualquier actividad electrocerebral. En su ausencia, se concluye que se está en presencia de silencio eléctrico cerebral (electroencefalograma plano).

Potenciales evocados. Mientras el electroencefalograma refleja la actividad bioeléctrica cerebral espontánea, los potenciales evocados representan la respuesta de distintos sectores a lo largo de las vías ascendentes del sistema nervioso central a un estímulo externo específico. Se usan los potenciales evocados auditivos de tronco o los somato sensitivos. Para evaluar una respuesta como positiva tienen que existir las ondas generadas a nivel del trayecto sensitivo o auditivo, pero desaparecer las que se generan a nivel del tronco cerebral y de la corteza. Tienen la ventaja de poderse realizar al lado de la cama del paciente, son resistentes a la acción de los fármacos depresores y a la hipotermia. En pacientes con ausencia de actividad neurológica, si ésta está deprimida por alguno de estos factores, los potenciales están presentes, y pueden aumentar su latencia. Su desventaja es que no pueden indicarse, si hay lesión destructiva del VIII par o de los plexos. Las lesiones de los receptores periféricos o vías aferentes, como fractura de peñasco, hemotímpano, lesiones de plexo braquial o columna cervical, impiden su evaluación.

Podrán agregarse, en el futuro, aquellas pruebas instrumentales de soporte diagnóstico que acrediten una absoluta garantía diagnóstica.

Determinadas situaciones clínicas pueden dificultar o complicar el diagnóstico clínico de muerte encefálica al impedir que la exploración neurológica sea realizada de una forma completa o con la necesaria seguridad.

Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de la muerte encefálica:

- Pacientes con graves destrozos del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impida la exploración de los reflejos tronco encefálicos.
- Intolerancia a la prueba de apnea.
- Hipotermia (temperatura central inferior a 32 °C).
- Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
- Intoxicación o tratamiento reciente con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, por lo que es importante tener en cuenta la vida media de estos fármacos:
 - Midazolam: 1,7-2,6 h
 - Diazepam: 20-50 h
 - Lorazepam: 11-22 h
 - Morfina: 2-4 h
 - Fentanilo: 2-4 h
 - Propofol: 4-7 h
 - Tiopental: 6-60 h

El tiopental a dosis elevadas, como las usadas en el coma barbitúrico, puede llevar a una situación clínica indistinguible de la muerte encefálica, con pupilas midriáticas arreactivas. Su vida media es variable, mayor en los casos de dosis elevadas mantenidas (6-60 h), como las usa-

das en el coma barbitúrico; una vez eliminado de la sangre puede persistir en el líquido cefalorraquídeo y luego actuar a través de metabolitos. Por esta razón es que el nivel plasmático tiene valor relativo. En los casos de dosis elevadas presenta una cinética no lineal o de orden cero por saturación de las enzimas.

Su metabolismo es alterado por:

- Edad.
- Factores individuales.
- Alteraciones hemodinámicas.
- Alteraciones hepáticas.

En los casos de coma barbitúrico prolongado se recomienda efectuar una prueba auxiliar que evalúe el flujo sanguíneo cerebral, ya que la vida media del fármaco es variable, el metabolismo también y los niveles sanguíneos pueden no reflejar la depresión farmacológica existente. De no poderse realizar, se recomienda un periodo de observación igual al periodo durante el cual se administró el barbitúrico.

El diagnóstico de la muerte encefálica está definido por la pérdida irreversible de todas las funciones encefálicas y equivale a la muerte del individuo. Su diagnóstico es eminentemente clínico y tiene implicaciones médicas, éticas y legales, por lo que es de suma importancia el cumplimiento estricto de los protocolos institucionales establecidos para su definición. Es oportuno aclarar que el protocolo cubano, y específicamente el que se utiliza en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, es similar al descrito en este capítulo.

Bibliografía

- Barnard, C. N. (1967). The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Grootte Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*, 41:1271-4.
- Gilder, S. S. (1968). Twenty-second World Medical Assembly. *Br Med J*, 3:493-4.
- Grzonka, P., et al. (2019). What to exclude when brain death is suspected. *Journal of Critical Care*, 53: 212-217. doi.org/10.1016/j.jcrr.2019.06.030.
- Guidelines for the determination of death. (1981). Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*, 246:2184-6.
- Jain, S., De Georgia, M. (2005). Brain death-associated reflexes and automatisms. *Neurocrit Care*, 3:122-6.
- Machado, C., Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte. (2003). Resolución para la determinación y certificación de la muerte en Cuba. *Rev neurol*, 36 (8): 763-770.
- Munari, M., Zucchetta, P., Carollo, C., Gallo, F., De Nardin, M., Marzola, M. C., Ferretti, S., Facco, E. (2005). Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med*, 33:2068-73.
- Robbins, M., Bernat, J. L. (2018). Practice Current. When do you order ancillary tests to determine brain death? *Neurology: Clinical Practice*, 8 (3): 266-274. doi.10.1212/CPJ.0000000000000473
- The depassed coma (preliminary-memoir). (1959). *Rev neurologique*, 101:3-15.
- Vivas Pardo, A., Cacciatori, A., Dorfman, B., Heredia, C., Llano, M., Puppo, C., et al. (2014). Latin American consensus on the use of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death (Epub of print). *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 9.
- Webb, A., Samuels, O. (2012). Brain Death Dilemmas and the Use of Ancillary Testing. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 18:659-668.
- Wertheimer, P., Jouvet, M., Descotes, J. (1959). Diagnosis of death of the nervous system in comas with respiratory arrest treated by artificial respiration. *Presse Med*, 67:87-8.
- Wijdicks, E. F. (2003). The neurologist and Harvard criteria for brain death. *Neurology*, 61:970-6.

POLINEUROPATÍA Y MIOPATÍA EN EL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

Dra. Miriam Batule Domínguez

La polineuropatía y la miopatía han acompañado siempre a la sepsis, sin embargo, antes del uso del soporte de la tensión arterial y respiratoria en las unidades de terapia intensiva (UTI) la muerte ocurría generalmente antes de la aparición de las manifestaciones neuromusculares. Aún así, Osler en 1892 observó una rápida pérdida muscular en pacientes con sepsis prolongada. Después de él fueron descritos casos aislados de polineuropatía en pacientes con coma anóxico, que seguía al paro cardiorespiratorio, *shock* o en casos de coma metabólico, atribuido inicialmente a una lesión metabólica o isquémica de los nervios periféricos.

En 1984 Charles F Bolton y colaboradores describieron una serie de cinco pacientes que durante un periodo de cuatro años en la unidad de cuidados intensivos presentaron dificultad inexplicable para el destete de la ventilación artificial mecánica (VAM) y debilidad de los miembros. En aquel momento las dificultades para el destete fueron atribuidas a la fatiga diafragmática, a la debilidad de los miembros y a miopatía catabólica. Los signos clínicos indicaban una polineuropatía motora y sensitiva confirmada en pruebas electrofisiológicas como una degeneración axonal primaria. En dos de ellos la polineuropatía mejoró significativamente y en los tres restantes la autopsia confirmó los hallazgos electrofisiológicos.

Posteriores estudios demostraron que la polineuropatía ocurría en el 70 % de los pacientes gravemente enfermos. Los estudios electrofisiológicos mostraron que la dificultad con el destete se debía a la degeneración axonal del diafragma y los nervios intercostales. Por primera vez, en 1986, se denominó el fenómeno como polineuropatía del paciente crítico.

Al mismo tiempo otros equipos observaron miopatía, comúnmente designada como miopatía aguda cuadripléjica en aquel momento. Similar a la polineuropatía era potencialmente reversible. Subsecuentes estudios demostraron que, en la polineuropatía del paciente gravemente enfermo, el músculo estaba implicado en algunas ocasiones de forma aislada y en otras de forma concomitante con la polineuropatía. Entonces la miopatía del paciente crítico fue definida más tarde por Lacomis y colaboradores.

Epidemiología y clasificación

La incidencia de la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos varía a lo largo de la literatura, pues existen dificultades para su diagnóstico debido a la presencia de:

- Severidad de la enfermedad subyacente.
- Frecuente encefalopatía asociada.
- Uso de agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) no despolarizantes para producir sedación y parálisis.

La incidencia varía además según la población estudiada, la definición y el momento en que se realiza la evaluación. Por ejemplo, en individuos con síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) es del 70 % y aumenta al 100 % si se complica con disfunción multiórgano. Se plantea que en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por más de siete días, el 25 % desarrollará debilidad y entre el 40-84 % anomalías electrofisiológicas.

La debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos es clasificada como polineuropatía del paciente crítico (PPC), miopatía del paciente crítico (MPC) o mixta, llamada también polineuropatía/miopatía del paciente crítico. La primera es la más frecuente, que a su vez posee un pronóstico más pobre en comparación con la miopatía del paciente crítico.

Debido a la dificultad en la diferenciación de ambas y su frecuente asociación, la terminología usada en la literatura es con frecuencia inconsistente y en algunos casos meramente descriptiva. Ambos trastornos son referidos como paresia adquirida en la unidad de cuidados intensivos o alteraciones neuromusculares adquiridas del paciente crítico, ambos son frecuentemente denominados como polineuropatía/miopatía del paciente crítico.

Los principales factores de riesgo para su desarrollo son el uso de corticoides, bloqueadores neuromusculares, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hiperglucemia, nutrición parenteral, furosemida y aminoglucósidos.

Polineuropatía del paciente en estado crítico

La polineuropatía del paciente en estado crítico es una polineuropatía predominantemente motora, simétrica, axonal, de evolución aguda y subaguda que ocurre en individuos críticamente enfermos, caracterizada por una debilidad severa de las extremidades y la dificultad para el destete de la ventilación artificial mecánica.

Fisiopatología

Algunos autores plantean alteraciones en la microcirculación, secundaria a la elevación de citoquinas inflamatorias con aumento de la permeabilidad endotelial y edema endoneural, que finalmente producen hipoxemia y déficit energético con extravasación de leucocitos activados y factores neuróxicos.

Manifestaciones clínicas

La primera sospecha de esta polineuropatía se constata cuando el paciente presenta una dificultad inexplicable para el destete de la ventilación artificial mecánica o debilidad de las extremidades de nueva aparición en la unidad de cuidados intensivos, expresada como una cuadriparesia flácida, con predominio distal y disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos. La intensidad del cuadro varía, puede ir desde la presencia aislada de anomalías neurofisiológicas sin signos clínicos hasta una cuadriparesia severa con insuficiencia respiratoria. Usualmente respeta los pares craneales. Cuando estos están involucrados debe pensarse en un diagnóstico alternativo, no existen manifestaciones disautónomas o son escasas. Existe un grado variable de afectación sensitiva distal con pérdida de la sensibilidad al dolor, a la temperatura y a la vibración, aunque por lo general son poco intensos. En los días previos a la presentación de la polineuropatía del paciente crítico puede haber estado confusional (encefalopatía séptica).

La fuerza muscular puede ser cuantificada usando el *Medical Research Council (MRC) sum-score*, escala que otorga una puntuación entre 0-5 según sea la debilidad. Si la suma es <48 indica debilidad clínicamente relevante. Esta herramienta fue validada para pacientes que están despiertos y cooperativos, puede realizarse por uno o dos observadores de manera independiente para buscar aumentar el nivel de certeza.

Grupos musculares:

- Abducción del hombro.
- Flexión del codo.
- Dorsiflexión de la muñeca.
- Flexión de la cadera.
- Extensión de la rodilla.
- Dorsiflexión del tobillo.

Puntuación:

0. Contracción no visible/palpable.
1. Contracción visible, no movimiento de la extremidad.
2. Movimiento de la extremidad pero no contra la gravedad.
3. Movimiento contra la gravedad.
4. Movimiento contra la gravedad y resistencia, submáxima.
5. Fuerza muscular normal.

La evaluación de la fuerza muscular y de la sensibilidad que dependen de la colaboración del paciente es imposible durante la fase temprana de inconsciencia de la enfermedad crítica, por lo que la información del examen físico en estos casos está limitada. Las pruebas electrofisiológicas durante esta etapa también pueden ser usadas para confirmar el diagnóstico y excluir otras causas de debilidad. Otros estudios complementarios como el de creatinina (CPK) y el de líquido cefalorraquídeo (LCR) poseen valores normales.

Bolton, en el 2005, definió los siguientes criterios diagnósticos, aunque en ciertas circunstancias deben descartarse algunas polineuropatías axonales agudas como la deficiencia de tiamina y la porfiria, así como variantes del síndrome de Guillain Barré:

- Paciente críticamente enfermo (sepsis, disfunción multiórgano, SIRS).
- Debilidad de extremidades o dificultades con el destete del ventilador una vez que otras causas no neuromusculares como enfermedad cardiovascular o pulmonar han sido excluidas.
- Evidencia electrofisiológica de polineuropatía sensitivo motora axonal.
- Ausencia de disminución de la respuesta nerviosa a la estimulación repetitiva.

Estudios neurofisiológicos

Los estudios neurofisiológicos constituyen la regla de oro para el diagnóstico. El estudio de conducción nerviosa (ECN) muestra disminución de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) y del potencial de acción sensitivo. Las velocidades de conducción pueden ser normales o estar ligeramente disminuidas. En la electromiografía por aguja (EMG) con el músculo en reposo se aprecian fibrilaciones y ondas positivas de denervación. La activación muscular voluntaria evidencia potenciales de unidad motora (PUM) de morfología normal con una disminución del patrón de reclutamiento a causa del daño axonal agudo. En la recuperación, los potenciales de fibrilación y las ondas positivas de denervación tienden a desaparecer y los potenciales de unidad motora a volverse polifásicos e indican la reinervación del músculo.

Patología

Los estudios anatomopatológicos confirman los hallazgos electrofisiológicos de la lesión axonal de las fibras motoras y sensitivas, aunque ambas pueden aparecer tomadas de forma independiente. La única anomalía pronunciada del sistema nervioso central es la cromatolisis de las células de los cuernos anteriores de la médula espinal a causa del daño del axón de dichos cuerpos celulares.

En el caso de la polineuropatía del paciente crítico aislada en músculo, puede ocurrir atrofia por denervación que se traduce, en la etapa inicial, como atrofia de fibras tipo 1 y 2 debido a la denervación aguda, mientras que, en estadios más avanzados (en el proceso de recuperación) aparece atrofia solo en grupos de fibras musculares. En otros casos pueden coexistir hallazgos de miopatía del paciente crítico cuando esta se encuentra asociada a la polineuropatía.

Miopatía del paciente crítico

La miopatía del paciente crítico tiene una evolución aguda y puede ser severa. Su desarrollo se ha relacionado con el uso de altas dosis de esteroides, sepsis, *shock*, enfermedades sistémicas críticas y fallo multiórgano. El uso de bloqueadores neuromusculares en un paciente con sepsis o fallo multiórgano puede favorecer la aparición de esa miopatía.

Manifestaciones clínicas

La debilidad muscular generalizada e intensa se hace evidente cuando la mejoría de la enfermedad sistémica aparece y se intenta el destete del ventilador. El paciente presenta debilidad simétrica, mayormente proximal, sin alteraciones de la sensibilidad. A diferencia de la miastenia grave es una debilidad que no fluctúa y no existe oftalmoparesia ni ptosis palpebral; generalmente sin afectación de pares craneales. Suele existir atrofia muscular que puede estar ausente en los estadios iniciales, con reflejos osteotendinosos normales o disminuidos, aunque pueden estar ausentes en los músculos severamente comprometidos. Existe dependencia de la ventilación mecánica y reducción de la capacidad vital, el volumen tidal y la fuerza inspiratoria negativa. La sintomatología con debilidad puede estar presente hasta un año después del estado crítico.

Según el grado de afectación muscular, pueden existir valores séricos altos o normales de CPK, el líquido cefalorraquídeo es normal.

Criterios diagnósticos:

- Paciente críticamente enfermo.
- Debilidad de las extremidades o dificultades con el destete del ventilador una vez que otras causas no neuromusculares como enfermedad cardiovascular o pulmonar han sido excluidas.
- Amplitud del potencial de acción muscular compuesto menor del 80 % del límite normal, inferior en dos o más nervios sin bloqueos de la conducción.
- Amplitud del potencial de acción sensitivo (SNAP) menor del 80 % del límite inferior normal.
- Electromiografía por aguja: potencial de unidad motora de corta duración y baja amplitud, con reclutamiento temprano o normal, con o sin potenciales de fibrilación.
- Ausencia de disminución de la respuesta en la prueba de estimulación repetitiva.
- Hallazgos histopatológicos de miopatía primaria (pérdida de miosina o necrosis muscular).

El diagnóstico definitivo de la miopatía del paciente crítico se establece cuando se cumplen los siete criterios diagnósticos, si se cumple el primero y del tres hasta el seis, se considera probable; mientras que si solo se cumplen los dos primeros, se considera debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos.

Estudios neurofisiológicos

La electromiografía por aguja con el músculo en reposo puede mostrar actividad espontánea, forma de fibrilaciones y ondas positivas de denervación que pueden tener un origen neural.

Con la activación muscular voluntaria aparecen potenciales de unidad motora de corta duración y baja amplitud, mellados, con reclutamiento rápido. Sin embargo, estos pacientes usualmente no pueden contraer voluntariamente sus músculos, ya sea por encefalopatía o sedación, lo cual puede resultar en un estudio de conducción nerviosa con electromiografía por aguja, consistente con los criterios de la polineuropatía aun existiendo una miopatía. Por lo que estos estudios, de forma aislada, no son suficientes para diferenciar la existencia de una miopatía del paciente crítico en aquellos pacientes que fallan en activar volitivamente sus músculos. Una alternativa es la estimulación muscular directa; en este examen el potencial de acción muscular es obtenido de la estimulación directa (dmCMAP) de las fibras musculares, evadiendo así el nervio motor y la unión neuromuscular. En pacientes con miopatía del paciente crítico existe una reducción absoluta de los dmCMAP por debajo de los valores de corte (Fig. 94.1).

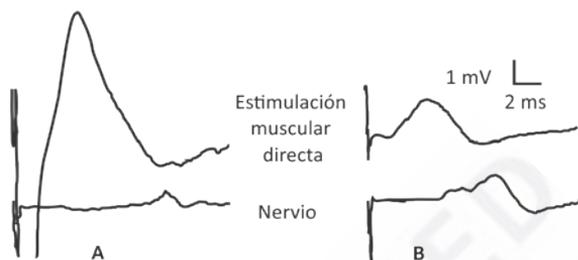


Fig. 94.1. Gráfico que representa los potenciales de acción del componente muscular después de la estimulación muscular directa y nerviosa. A: Mayor amplitud cuando se estimula directamente el músculo, comparado con el nervio en la polineuropatía del paciente crítico. B: Poca diferencia entre la amplitud resultante de la estimulación muscular directa y nerviosa en la miopatía del paciente crítico.

En los estudios de conducción nerviosa se puede apreciar una reducción en la excitabilidad de la membrana muscular, dada por la disminución de los potenciales de acción del componente muscular con preservación de la respuesta sensitiva y prueba de estimulación repetitiva normal. La relación entre la amplitud de los potenciales de acción del componente muscular después de la estimulación nerviosa y la obtenida después de la estimulación muscular directa es $<0,5$ y si la amplitud del potencial de acción muscular compuesto después de la estimulación muscular directa es <3 mV. La duración es un importante signo que acompaña la caída en amplitud. Sin embargo, la morfología es la misma para la estimulación proximal y distal del nervio que inerva el músculo. La duración de los potenciales de acción del componente muscular puede ser 2-3 veces mayor que en sujetos sanos, y más pronunciada en los nervios de los miembros inferiores. Tal cambio no puede ser causado por una polineuropatía, pues aunque las neuropatías desmielinizantes pueden aumentar la duración de los potenciales de acción del componente muscular, esta es mayor con la estimulación proximal que con la distal, mientras que en las neuropatías axonales como la polineuropatía del paciente crítico, la duración no está aumentada.

La exploración del diafragma no aporta datos útiles para la diferenciación entre polineuropatía del paciente crítico y miopatía del paciente crítico, además de tratarse de un músculo de difícil exploración en las unidades de cuidados intensivos por la presencia de artefactos eléctricos, pacientes con marcapaso externo, obesos o con cuello grueso. Cuando existe acceso venoso central se contraindica en el lado del catéter. Desafortunadamente, un estudio de conducción normal en el frénico evoca potenciales de acción muscular compuestos de solo unos pocos cientos de microvoltios y en la miopatía del paciente crítico, de manera similar a lo encontrado en la polineuropatía del paciente crítico, existe disminución de su amplitud, sin cambios en la latencia.

En la electromiografía por aguja aparecen fibrilaciones y ondas positivas de denervación, pero los potenciales de unidad motora que ocurren con los intentos de inspiración tienen, normalmente, características miopáticas.

Patología

Las características al microscopio óptico de la biopsia muscular van desde fibras musculares estructuralmente normales y eléctricamente no excitables, degeneración aguda de fibras musculares y pérdida de filamentos gruesos sin signos de inflamación, hasta necrosis masiva de las fibras musculares. Existe reducción parcheada o total de la miosín-ATPasa y ausencia de ARNm de miosina.

Según la clínica y los hallazgos de la biopsia de estos pacientes la miopatía del paciente crítico puede clasificarse en:

- Miopatía caquética difusa no necrotizante. Los cambios son generalmente pequeños, igual que en la polineuropatía del paciente crítico. Puede presentarse como complicación catabólica de la sepsis, con CPK normal y buen pronóstico. Se afectan ambos tipos de fibras musculares y ocasionalmente, puede estar restringida a miofibrillas tipo II. Al microscopio óptico se observa variación en el tamaño de las fibras musculares, atrofia de las fibras, fibras anguladas, internalización de los núcleos, vacuolas ribeteadas, degeneración grasa de las fibras musculares, fibrosis y necrosis de fibras aisladas. Al igual que en la polineuropatía del paciente crítico los cambios inflamatorios están ausentes.
- Miopatía con pérdida selectiva de filamentos gruesos (miosina) o miopatía de filamentos gruesos. Se asocia, generalmente, al uso de altas dosis de esteroides o agentes bloqueadores neuromusculares, la CPK puede estar elevada. Tiene un mejor pronóstico que la miopatía necrotizante aguda y peor pronóstico que la caquética difusa. Al microscopio óptico se aprecian fibras atróficas con cambios neurogénicos usualmente ausentes, mientras que al microscopio electrónico se observa pérdida selectiva de filamentos de miosina. Puede progresar a necrosis muscular.
- Miopatía necrotizante aguda de unidad de cuidados intensivos. Aparece en pacientes sin historia de sepsis, que han usado altas dosis de esteroides o agentes bloqueadores neuromusculares, con creatininasas frecuentemente alta y mal pronóstico. Microscópicamente existe necrosis panfascicular con vacualización y fagocitosis de fibras musculares.

Fisiopatología

La fisiopatología de la polineuropatía y de la miopatía del paciente crítico es compleja y aún no ha sido bien determinada. La asociación de la PPC/MPC con el fallo multiórganos hace preguntarse si la implicación neuromuscular es parte de una misma enfermedad grave sistémica y representa el fallo de otros órganos. Los cambios electrofisiológicos de un potencial de acción normal pueden cambiar rápidamente, en horas, y ser reversibles. El inicio de los síntomas clínicos puede ser rápido y reversible también. Esto, junto a la apariencia histológica de nervios y músculos normal o con evidencia de necrosis muscular mínima, sugiere que el defecto es principalmente funcional, como lo es en otros órganos en fallo.

Existe deterioro de la función mitocondrial con reducción de la biosíntesis de ATP, de la generación de energía y de su uso, lo que se piensa sea la causa de la disfunción celular y de los órganos en la enfermedad crítica. Los cambios neurometabólicos incluyen aumento de la secreción de hormonas de estrés, citoquinas y óxido nítrico y causan resistencia a la insulina con hiperglucemia. Más avanzada la enfermedad hay inhibición mitocondrial directa por especies

reactivas de oxígeno y nitrógeno, con estimulación hormonal reducida, disminución de la retroalimentación positiva y reducción de las demandas energéticas, que se combinan para depletar aún más la producción de energía. Los tejidos excitables como los nervios y los músculos que consumen mucha energía para mantener su función son afectados debido a una combinación de isquemia e hipoxia.

Bolton expuso que los cambios en la microcirculación de los pacientes críticos tienen un rol clave en el origen de la axonopatía distal. La expresión de selectina E, marcador de activación celular endotelial, está aumentado en el endotelio vascular de los vasos del epineuro y el endoneuro de los pacientes con polineuropatía del paciente crítico, lo cual puede provocar la activación de leucocitos en el espacio endoneural con producción local de citoquinas, aumento de la permeabilidad vascular y formación de un edema endoneural como mecanismo fundamental. Adicionalmente, la hiperglicemia (daño directo de la microcirculación de los nervios periféricos) y la hipoalbuminemia, incrementan el edema endoneural. Algunas citoquinas también actúan como factor neurotóxico directo para los nervios periféricos y aumentan la apoptosis.

En estudios con ratas se encontró una canalopatía adquirida con inactivación de los canales de sodio con compuertas de voltaje, que resultaron en una rápida y reversible hipoexcitabilidad o inexcitabilidad de los nervios. Estudios sobre la excitabilidad neuronal realizados por Z'Graggen y colaboradores han demostrado que los nervios en la polineuropatía del paciente crítico se encuentran despolarizados en relación con hipercaliemia endoneural e hipoxia. En algunos pacientes estos cambios en la excitabilidad neuronal se encuentran asociados a la degeneración axonal y en otros de forma aislada, estos últimos con un mejor pronóstico. Se desconoce si este fenómeno es causado por los cambios en la microcirculación neuronal o se deben al trastorno energético, así como, si es un proceso diferente al de la degeneración axonal o si, por el contrario, son parte del mismo proceso.

Los cambios de la microcirculación en el músculo están bien descritos, lo mismo en animales que en personas con sepsis severa y cambios en la perfusión capilar. También se ha encontrado la presencia de mediadores inflamatorios en el músculo, tales como citoquinas, moléculas presentadoras de antígenos, complejos de adhesión molecular y moléculas de adhesión.

Los trastornos bioenergéticos en la miopatía del paciente crítico son un importante mecanismo fisiopatológico, común con la disfunción multiórgano. En pacientes con *shock* séptico, la severidad del *shock* está asociada con la disfunción mitocondrial en el músculo, depleción del ATP, depleción de los antioxidantes naturales intracelulares y aumento del óxido nítrico. La restauración de la biogénesis mitocondrial, encargada de mantener la normalidad mitocondrial en número, estructura y función, también está afectada en pacientes con sepsis bacteriana.

La atrofia muscular durante la sepsis se debe a un aumento en la lisis de las proteínas musculares. Las proteínas degradadas son transportadas al hígado y allí tienen varias funciones: proveer energía, síntesis de glutatión y proteínas de fase aguda. Las proteínas degradadas en el músculo proceden principalmente de las proteínas miofibrilares (actina y miosina), que representan el 60-70 % de las proteínas musculares, por lo que su degradación provoca la pérdida de los filamentos de miosina, la desorganización de sarcómeros y la atrofia muscular. Proteasas como la calpaina y el complejo ubiquitina-proteosoma juegan un papel fundamental en su degradación. Al inicio, las calpainas y las caspasas seccionan un pequeño número de proteínas contráctiles, posteriormente, ocurre la activación de la vía de degradación del sistema ubiquitina-proteosoma y son degradadas las proteínas miofibrilares. La asociación de la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático y el aumento de la actividad calpeínica explica la teoría de que las proteínas dependientes de calcio son las desencadenantes de todo el proceso en el músculo. Aunque los mecanismos que producen necrosis muscular son desconocidos, se plantea que el aumento del calcio tiene un rol fundamental.

La inmovilización en cama y la sedación contribuyen a la atrofia muscular, incluso en las primeras horas de su inicio. Personas sanas pudieran perder fuerza y gran masa muscular, particularmente en los miembros inferiores, en los primeros 10 días del reposo en cama. La ventilación artificial mecánica conlleva a la inmovilidad diafragmática y por tanto a la debilidad, hecho que aumenta al combinarla con la sedación. La inactividad diafragmática con 18-69 h de ventilación artificial mecánica produce notable atrofia de sus miofibrillas.

El potencial de la membrana en reposo es dependiente de la actividad muscular, lo cual pudiera explicar la profunda reducción de la fuerza muscular durante la inmovilidad. Se ha demostrado, en modelos de denervación y administración de esteroides en ratas, que los músculos son eléctricamente inexitables, a causa de un cambio en los canales de sodio. Alteraciones similares en los canales de sodio con compuerta de voltaje en nervios y músculos apoyan la hipótesis de que la polineuropatía y la miopatía del paciente crítico son manifestaciones diferentes de un mismo trastorno.

La administración de agentes bloqueadores neuromusculares puede tener un efecto tóxico directo sobre los nervios o estimular la denervación funcional del músculo debido al aumento en la permeabilidad microvascular, incluso, puede favorecer los efectos tóxicos de los esteroides o mediadores inflamatorios.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados en la polineuropatía y la miopatía del paciente crítico difieren entre los diversos estudios, lo que puede explicarse por las diferentes poblaciones incluidas en los criterios diagnósticos.

- Factores demográficos y de gravedad:
 - La inflamación sistémica al inicio de la enfermedad grave es el principal factor de riesgo, también lo es la severidad de la enfermedad (sepsis, SIRS, síndrome de disfunción multiórgano), así como su duración. Son factores claves en su desarrollo.
 - Puntuación APACHE II, puntuación SOFA, tiempo en el que se alcanza la puntuación en la escala SOFA.
 - Disminución de la sensibilidad a la insulina y la hiperglicemia.
 - Los pacientes menos graves tienen un riesgo incrementado si sufren bacteriemia por gérmenes gramnegativos.
 - Insuficiencia renal.
 - Disfunción del sistema nervioso central.
 - Asma severa.
 - Trasplante pulmonar o hepático.
 - Sexo femenino. El riesgo de sufrir debilidad muscular en las mujeres llega a ser hasta cuatro veces mayor que en los hombres. La menor masa muscular de las mujeres puede ser la causa.
- Factores relacionados con el tratamiento:
 - Resistencia a la insulina.
 - Requerimientos del uso de catecolaminas y sedación.
 - Bloqueo neuromuscular prolongado de cualquier causa.
 - Dosis altas de esteroides. Este aspecto permanece controversial, pues no está determinada la extensión, el tipo y las dosis de los esteroides que están asociadas al daño neuromuscular en estos pacientes.
 - Malnutrición, nutrición parenteral.
 - Inmovilización.

- Marcadores bioquímicos de riesgo:
 - Hiperglucemia.
 - Elevación de la creatinina plasmática.
 - Trastornos iónicos (hipermagnesemia), hiperosmolaridad y acidosis metabólica.
 - Niveles bajos de albúmina sérica.
 - Dislipidemia.

Diagnóstico

Es importante diferenciar la existencia de una enfermedad neuromuscular preexistente (miastenia grave o síndrome de Guillain Barré), una enfermedad neurológica nueva o no diagnosticada que empeora después de la admisión en la unidad de cuidados intensivos, (miastenia grave) de la que realmente es una debilidad adquirida en ella. Entre las primeras:

- Enfermedades musculares:
 - Miopatía del paciente crítico* (miopatía caquética difusa no necrotizante, miopatía de filamentos gruesos, miopatía necrotizante aguda de la unidad de cuidados intensivos).
 - Miopatías inflamatorias (polimiositis*, dermatomiositis).
 - Miopatía secundaria a hipocaliemia.
 - Rabdomiolisis*.
 - Distrofia muscular.
 - Miopatías mitocondriales.
 - Deficiencia de maltasa ácida.
 - Piomiositis*.
 - Parálisis periódica.
- Trastornos de la unión neuromuscular:
 - Debilidad inducida por agentes bloqueadores neuromusculares*.
 - Miastenia inducida por antibióticos*.
 - Miastenia grave.
 - Envenenamiento por órganos fosforados.
 - Mordedura de serpiente.
 - Toxinas marinas o insectos.
 - Síndrome miasténico de Eaton Lambert.
 - Síndromes miasténicos congénitos.
 - Hipermagnesemia.
 - Botulismo.
 - Parálisis por garrapatas.
- Neuropatías periféricas:
 - Polineuropatía del paciente crítico*.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.
 - Neuropatías del frénico*.
 - Neuropatía tóxica.
 - Neuropatía porfirica.
 - Neuropatía vasculítica.
 - Difteria.
 - Linfoma.
 - Polirradiculopolineuropatía por citomegalovirus.
- Enfermedades de los cuernos anteriores de la médula espinal:
 - Esclerosis lateral amiotrófica.

- Atrofia muscular espinal.
- Enfermedad de la motoneurona paraneoplásica.
- Virus del Nilo occidental-parálisis flácida*.
- Poliomielitis aguda.
- Enfermedades de la médula espinal:
 - Trauma.
 - Hematoma.
 - Infarto de la médula espinal.
 - Absceso epidural.
 - Desmielinización (esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, mielitis transversa).
 - Mielitis infecciosa (virus *Coxsackie A, B*, *Citomegalovirus*, *Legionella*).
- Patología cerebral:
 - Encefalopatía.
 - Enfermedad cerebrovascular (infarto, hemorragia).
 - Desmielinización (esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda diseminada, mielinolisis pontina central*).

*Son aquellas debilidades no adquiridas en la unidad de cuidados intensivos, pero vistas después de la admisión del paciente en ella, con igual tratamiento.

Los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tratados con agentes bloqueadores neuromusculares, especialmente vecuronio, pueden presentar una parálisis muscular de mayor duración que la deseada, debido al efecto prolongado del fármaco o de sus metabolitos, lo cual constituye un importante diagnóstico diferencial en la debilidad neuromuscular adquirida luego de la admisión en la unidad de cuidados intensivos. La insuficiencia renal y hepática son factores de riesgo, pues disminuyen el metabolismo de algunos de estos fármacos. Clínicamente se objetiva la parálisis muscular generalizada y la arreflexia.

La sospecha diagnóstica se debe establecer cuando aparecen parálisis facial o parálisis de la musculatura extraocular. Las alteraciones sensitivas son mínimas o no existen. En estudios neurofisiológicos se constata la disminución o ausencia de los potenciales de acción del componente muscular, que presentan además un decrecimiento en la amplitud con la prueba de estimulación repetitiva a 3 Hz, en un promedio de 5 estimulaciones. Esta parálisis no suele durar más de 2 semanas después de la interrupción del agente bloqueador neuromuscular y la recuperación es total.

Excluyendo el resto de las enfermedades que pueden causar dificultad para el destete de la ventilación o debilidad de las extremidades, hay que utilizar los criterios diagnósticos descritos para la polineuropatía y la miopatía del paciente crítico. En estos criterios los estudios neurofisiológicos desempeñan un papel fundamental.

Prevención y tratamiento

La clave en la asistencia relacionada con la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos es la prevención, pues no existe una terapia específica con probada eficacia. Para evitar la aparición de PPC/MPC es importante la prevención o el tratamiento agresivo de la sepsis, evitar el bloqueo neuromuscular prolongado limitando la dosis y la duración del agente bloqueador neuromuscular, especialmente en los pacientes con riesgo de fallo renal o hepático.

El uso concomitante de esteroides y agentes bloqueadores neuromusculares debe ser evitado en lo posible, aunque el uso de esteroides es controversial, pues existen reportes adversos y reportes positivos sobre su uso en la PPC/MPC. Los pacientes graves con *shock séptico*, asma severa o ARDS se benefician; de igual forma disminuye la duración y la severidad de la

disfunción multiórgano, que es un importante factor de riesgo para la PPC/MPC. Sin embargo, los esteroides son un factor de riesgo independiente para la prolongación de la ventilación artificial mecánica.

Existe evidencia moderada, en dos ensayos clínicos grandes controlados y aleatorizados, de que la terapia insulínica intensiva reduce la incidencia de PPC/MPC y alta evidencia de que disminuye la duración de la ventilación mecánica, la estadía en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad a los 180 días. Se atribuye a los efectos antiinflamatorios de la insulina que, además, protege el endotelio vascular, mejora el metabolismo lipídico y es una hormona anabólica. Es necesario un control glucémico estricto, con glucemias entre 4,4-8,3 mmol/L (80-150 mg/dL). Cuando existe deterioro de la degradación y la eliminación de drogas se debe monitorizar el inicio de una miopatía con CPK y electrodiagnósticos seriados.

La rehabilitación temprana en la unidad de cuidados intensivos mejora el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes. Disminuye el tiempo de ventilación artificial mecánica y los días de estancia, con beneficios significativos en la calidad de vida, la función física y la fuerza de los músculos respiratorios y periféricos.

Las repeticiones de movilización pasiva diaria evitan la atrofia muscular y son capaces de acortar el delirio. La rehabilitación temprana debe estar asociada a una política de sedación reducida o ausente; estrategia que ha demostrado ser efectiva en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

En el caso de aquellos pacientes que no pueden participar de la actividad física debido a la sedación, deterioro cognitivo o reserva fisiológica insuficiente, la estimulación eléctrica neuromuscular es una intervención rehabilitadora no volitiva que puede ser administrada sin causar inestabilidad. Tiene un impacto positivo en la preservación de la fuerza y la masa muscular. Los efectos catabólicos son revertidos por el estímulo anabólico inducido con la estimulación eléctrica neuromuscular, tiene efecto antiinflamatorio, mejora la microcirculación y la función mitocondrial, promueve la oxidación de la glucosa y la liberación de enzimas antioxidantes. Se sugieren sesiones de 55 min/día en pacientes graves para prevenir la PPC/MPC, para lograr un destete más temprano de la ventilación y así acortar la estadía en la unidad de cuidados intensivos.

Pronóstico

Los niveles de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos de pacientes con PPC/MPC son altos, por lo que el diagnóstico temprano de anomalías electrodiagnósticas en una etapa precoz tiene valor pronóstico. La mortalidad es del 60 % en los pacientes con polineuropatía del paciente crítico y está casi siempre asociada a enfermedades concomitantes, a un incremento de la estadía hospitalaria, así como a la dependencia del ventilador y a una rehabilitación prolongada.

La duración del destete de la ventilación es 2-7 veces mayor en los pacientes con polineuropatía que en aquellos que no la tienen. Según Lacomis y colaboradores, un tercio de los pacientes con PPC/MPC muere durante la fase aguda, otro tercio logra la andar dentro de los 4 meses posteriores al egreso, mientras que el resto necesita hasta un año para recuperarse o permanecen ventilados.

En casos leves o moderados la recuperación puede ser completa y solo en 4 semanas, en los casos más graves no es así. La polineuropatía del paciente crítico tiene un proceso de recuperación más lento que la miopatía del paciente crítico, de hasta 5 años e incluso las secuelas pueden ser permanentes. Estas secuelas consisten en pérdida sensitiva en forma de guante y calcetín, hiperpatía y caída del pie, disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos y atrofia muscular.

La polineuropatía y la miopatía del paciente crítico son las dos causas más importantes de debilidad muscular adquirida en la unidad de cuidados intensivos. Se debe sospechar ante la aparición de dificultad para el destete de la ventilación artificial mecánica o debilidad de extremidades de nueva aparición en un paciente críticamente enfermo. Su diagnóstico se realiza sobre la base de hallazgos clínicos y de laboratorio, especialmente neurofisiológicos. Aunque actualmente no existe un tratamiento específico exitoso, el conocimiento de su fisiopatología es clave para la prevención y el manejo terapéutico, donde la movilización precoz y la terapia insulínica intensiva desempeñan un papel fundamental. En estos aspectos aun son necesarios estudios futuros.

Bibliografía

- Apostolakis, E., Papakonstantinou, N. A., Baikoussis, N. G., Papadopoulos, G. (2014). Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *Journal of anaesthesia*. Recuperado de: <http://www.gopubmed.org/search?q=24981564&t=endnote>.
- Appleton, R., Kinsella, J. (2012). Intensive care unit-acquired weakness. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 12(2):62-6.
- Bloch, S., Polkey, M. I., Griffiths, M., Kemp, P. (2012). Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *European Respiratory Journal*, 39(4):1000-11.
- Bolton, C., Gilbert, J., Hahn, A., Sibbald, W. (1984). Polyneuropathy in critically ill patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(11):1223-31.
- Bolton, C., Laverty, D., Brown, J., Witt, N., Hahn, A., Sibbald, W. (1986). Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49(5):563-73.
- Bolton, C. F. (1987). Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle & Nerve*, 10(2):129-35.
- Bolton, C. F. (2005). Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle & Nerve*, 32(2):140-63.
- Bolton, C. F. (2012). Polyneuropathy in critically ill patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5):475.
- Bolton, C. F. (2010). The discovery of critical illness polyneuropathy: a memoir. *The Canadian Journal Of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 37(4):431-8.
- Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., et al. (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical care medicine*, 37(9):2499-505.
- De Jonghe, B., Sharshar, T., Lefaucheur, J. P., Authier, F. J., Durand-Zaleski, I., Boussarsar, M., et al. (2002). Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*, 288(22):2859-67.
- De Lorenzo, A. G., Vilas, E., Montes, J. R. (2006). Fisiopatología de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr Hosp*, 21(Supl 3):96-103.
- Diaz Ballve, L. P., Dargains, N., Urrutia Inchaustegui, J. G., et al. (2017). Debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos. Incidencia, factores de riesgo y su asociación con debilidad respiratoria. Estudio observacional de cohorte. *Rev Bras Ter Intensiva*; 29 (4): 466-475. doi: 10.5935 / 0103-507X.20170063.
- Dousse, N., Vermeulen, F., Brochard, L. (2014). Comment, en pratique clinique, évaluer la force musculaire du patient de réanimation? *Reanimation*, 23(1):109.
- Fernández Lorente, J., Esteban, A., Salinero, E., Traba, A., Prieto, J., Palencia, E. (2010). Miopatía del enfermo crítico. Valoración neurofisiológica y biopsia muscular en 33 pacientes. *Rev Neurol*, 50:718-26.
- Girard, T., Kress, J., Fuchs, B. (2008). Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371:126-34.
- Griffiths, R. D., Hall, J. B. (2010). Intensive care unit-acquired weakness. *Critical care medicine*, 38(3):779-87.
- Guarneri, B., Bertolini, G., Latronico, N. (2008). Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(7):838-41.
- Hager, D. N., Dinglas, V. D., Subhas, S., Rowden, A. M., Neufeld, K. J., Bienvenu, O. J., et al. (2013). Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: A quality improvement project. *Critical care medicine*, 41(6):1435-42.

- Hermans, G., De Jonghe, B., Bruyninckx, F., Van den Berghe, G. (2014). Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
- Intiso, D., Amoroso, L., Zarrelli, M., Paziienza, L., Basciani, M., Grimaldi, G., et al. (2011). Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurológica Scandínávica*, 123(3):211-9.
- Karatzanos, E., Gerovasili, V., Zervakis, D., Tripodaki, E., Apostolou, K., Vasileiadis, I., et al. (2012). Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract*, 1:432752.
- Kayambu, G., Boots, R., Paratz, J. (2013). Physical Therapy for the Critically Ill in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*, 41(6):1543-54.
- Khan, J., Harrison, T. B., Rich, M. M. (2008). Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Critical care clinics*, 24(1):165-77.
- Kho, M. E., Truong, A. D., Brower, R. G., Palmer, J. B., Fan, E., Zanni, J. M., et al. (2012). Neuromuscular Electrical Stimulation for Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Protocol and Methodological Implications for a Randomized, Sham-Controlled, Phase II Trial. *Physical Therapy*, 92(12):1564-79.
- Koch, S., Spuler, S., Deja, M., Bierbrauer, J., Dimroth, A., Behse, F., et al. (2011). Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(3):287-93.
- Lacomis, D., Zochodne, D., Bird, S. (2000). Critical illness myopathy. *Muscle Nerve*, 23:1785-8.
- Latronico, N., Bolton, C. F. (2011). Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *The Lancet Neurology*, 10(10):931-41.
- Latronico, N., Zochodne, D. W., Bird, S. (2000). Critical illness myopathy. *Muscle & Nerve*, 23:1785-8.
- Latronico, N., Hermans, G. (2020). Critical Illness Neuromyopathy: Clinical, Electrophysiological, and Histological Diagnosis. In: Preiser, J. C., Herridge, M., Azoulay, E. (eds). *Post-Intensive Care Syndrome. Lessons from the ICU (Under the Auspices of the European Society of Intensive Care Medicine)*. Springer, Cham. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-3-030-24250-3_4
- Lipshutz, A. K. M., Engel, H., Thornton, K., Gropper, M. A. (2012). Early Mobilization in the Intensive Care Unit: Evidence and Implementation. *ICU Director*, 3(1):10-6.
- Lunardi, N., Bryant, M., Smith, K., Lawson, S. (2012). Early Mobilization in Critically Ill Patients. *ICU Director*, 3(1):17-20.
- Nanas, S., Kritikos, K., Angelopoulos, E., Siafaka, A., Tsikriki, S., Poriazi, M., et al. (2008). Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurológica Scandínávica*, 118(3):175-81.
- Needham, D. M., Davidson, J., Cohen, H., Hopkins, R. O., Weinert, C., Wunsch, H., et al. (2012). Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine*, 40(2):502-9.
- Nguyen, Y. L., Angus, D. C., Boumendil, A., Guidet, B. (2011). The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Annals of intensive care*, 1(1):1-7.
- Nordon Craft, A., Moss, M., Quan, D., Schenkman, M. (2012). Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Implications for Physical Therapist Management. *Physical Therapy*, 92(12):1494-506.
- Novak, K. R., Nardelli, P., Cope, T. C., Filatov, G., Glass, J. D., Khan, J., et al. (2009). Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *The Journal of clinical investigation*, 119(5):1150.
- Parotto, M., et al. (2018). The Pathophysiology of Neuromuscular Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*, 34 549-556. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermark-d/1-s2.0-S0749070418307206.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
- Pasnoor, M., Barohn, R. J., Dimachkie, M. M. (2014). Toxic Myopathies. *Neurol Clin*, 24(1):647-60.
- Pati, S., Goodfellow, J., Iyadurai, S., Hilton-Jones, D. (2008). Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgraduate Medical Journal*, 84(993):354-60.
- Preston, D. C., Shapiro, B. E. (2013). Approach to Electrodiagnostic Studies in the Intensive Care Unit. In *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. 3rd ed. Elsevier Saunders, pp. 489-98.
- Preston, D. C., Shapiro, B. E. (2013). Myopathy. In *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. 3rd ed: Elsevier Saunders, pp. 455-68.

- Puthucheary, Z., Rawal, J., Ratnayake, G., Harridge, S., Montgomery, H., Hart, N. (2012). Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients: time to rethink the evidence? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(9):911-7.
- Ross, M. A. (2012). Electrodiagnosis of Peripheral Neuropathy. *Neurol Clin*, 30:529-49.
- Routsis, C., Gerovasili, V., Vasileiadis, I., Karatzanos, E., Pitsolis, T., Tripodaki, E., et al. (2010). Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care*, 14(2):R74.
- Stevens, R. D., Dowdy, D. W., Michaels, R. K., Mendez-Tellez, P. A., Pronovost, P. J., Needham, D. M. (2007). Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive care medicine*, 33(11):1876-91.
- Taylor, C. (2018). Intensive care unit acquired weakness. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 19:3. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1472029917303089.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
- Van den Berghe, G., Schoonheydt, K., Becx, P., Bruyninckx, F., Wouters, P. (2005). Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 64(8):1348-53.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I., Wouters, P. J., Bouckaert, B., Bruyninckx, F., et al. (2006). Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units Benefit Versus Harm. *Diabetes*, 55(11):3151-9.
- Vanpee, G., Hermans, G., Segers, J., Gosselink, R. (2014). Assessment of Limb Muscle Strength in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Critical care medicine*, 42(3):701-11.
- Weber-Carstens, S., Deja, M., Koch, S., Spranger, J., Bubser, F., Wernecke, K. D., et al. (2010). Research Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical Care*, 14:R119.
- Witteveen, E., Wieske, L., Verhamme, C., Schultz, M. J., van Schaik, I. N., Horn, J. (2014). Muscle and nerve inflammation in intensive care unit-acquired weakness: A systematic translational review. *J Neurol Sci*. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.014>.
- Z'Graggen, W. J., Lin, C. S. Y., Howard, R. S., Beale, R. J., Bostock, H. (2006). Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain*, 129(9):2461-70.
- Zink, W., Kollmar, R., Schwab, S. (2009). Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nature Reviews Neurology*, 5(7):372-9.
- Zochodne, D. W., Bolton C. F., Wells, G. A., Gilbert, J. J., Hahn, A. F., Brown, J. D., et al. (1987). Critical illness polyneuropathy A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*, 110(4):819-41.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Dr. Alexis Morales Valdera

El síndrome neuroléptico maligno es una urgencia médica de aparición infrecuente, observada en pacientes tratados con neurolépticos, de carácter idiosincrático (no es una reacción dosis-dependiente) grave y potencialmente fatal. El uso de antipsicóticos puede provocar alteraciones a nivel del sistema nervioso central distintas a los síntomas extrapiramidales, que se traducen en un conjunto de manifestaciones a nivel orgánico que pueden aparecer de forma brusca o progresiva. A este conjunto de alteraciones es al que se le conoce como síndrome neuroléptico maligno.

El primer reporte de este síndrome fue descrito, en asociación con el uso de haloperidol, en 1960 por el médico francés Jean Delay, quien lo denominó inicialmente síndrome hipertónico acinético. En 1968, Delay y Deniker realizaron la descripción original. Caroff publicó en 1980 la primera revisión de este trastorno, y a partir de esta década diversos autores empezaron a publicar series de casos; es la de Rosebush y Stewart en 1989, con 24 casos, el primer estudio prospectivo sobre esta entidad.

No solo los antipsicóticos pueden causar el síndrome, sino también fármacos antidopaminérgicos usados como antieméticos (metoclopramida) y la retirada brusca de agentes dopaminérgicos usados como antiparkinsonianos (levodopa, bromocriptina), así como otros compuestos que afecten la transmisión de dopamina en el sistema nervioso central (Fig. 95.1).

Hay casos en los que no ha existido el uso de neurolépticos y se les ha querido denominar como síndrome psudoneuroléptico maligno, sin embargo, dado la similitud de los mecanismos patogénicos siguen siendo considerados de manera conjunta.

Aunque el síndrome neuroléptico maligno es poco común en Cuba, el cuadro resulta fatal en una elevada proporción de los casos y no se resuelve sin secuelas en una proporción también alta. Un mejor conocimiento de la enfermedad puede permitir actuar de manera precoz, realizar un buen diagnóstico, así como instaurar un tratamiento y un plan de cuidados de manera temprana para disminuir las probabilidades de que el paciente desarrolle una fase grave y aumenten las posibilidades de supervivencia.

Epidemiología

La incidencia de esta patología se estima entre el 0,2-3,23 % de los pacientes que reciben neurolépticos. Esta amplia variación ocurre por las diferencias en los criterios diagnósticos y en correspondencia con la frecuencia de los factores de riesgo. Se ha reportado en pacientes de todas las edades, aunque es dos veces más frecuente entre los 20-50 años de edad y levemente mayor en los hombres (población en la que es más frecuente el uso de neurolépticos). Su mortalidad ha sido muy difícil de determinar debido a que gran parte de los casos reportados en la

literatura tienen contradicciones en los parámetros usados para su diagnóstico, ha sido tan alta como del 76 %, aunque muchos estudios estiman una tasa entre el 20-30 %. Ha disminuido del 25 % al 11,6 % después de 1984. La mortalidad es mucho más alta en los pacientes que han presentado severa necrosis muscular con rabdomiolisis. En el estudio de Addonizio y colaboradores, que recopila 115 casos de la literatura mundial, el haloperidol fue el fármaco que con mayor frecuencia se asoció con el síndrome neuroléptico maligno, seguido de la clorpromacina.

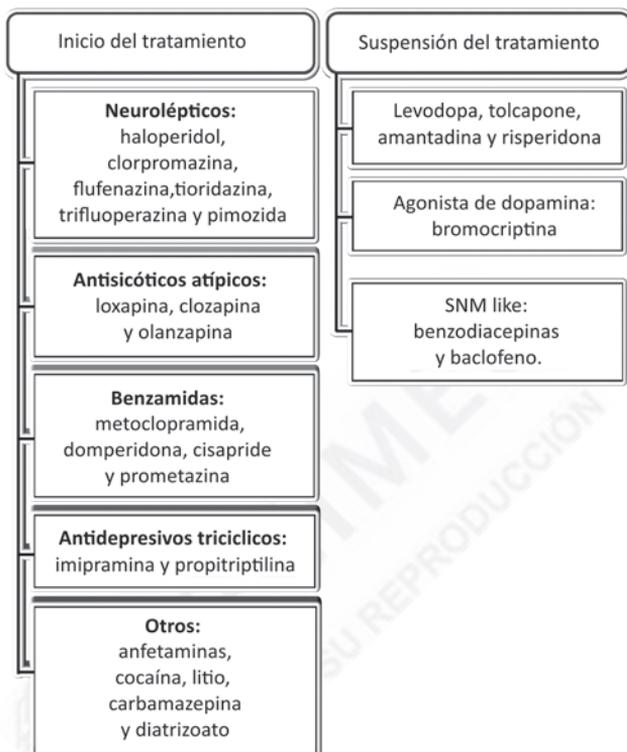


Fig. 95.1. Fármacos que pueden provocar la aparición del síndrome.

Las secuelas después de su recuperación son del 3,33 %, y hasta en el 10 % pueden quedar de forma persistente. La aparición de los síntomas se produce en el 66 % de los casos durante la primera semana del tratamiento neuroléptico. El diagnóstico previo más frecuente de estos pacientes era de esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar.

Anualmente en Estados Unidos se diagnostican 2000 casos, con un costo de 70 millones de dólares y una mortalidad del 10 %. La relación hombre/mujer es de 3:2 y el promedio de edad de presentación del síndrome es de 40 años.

Factores de riesgo

Existen diferentes factores de riesgo asociados con la presentación de esta enfermedad:

- Sexo masculino.
- Las edades extremas de la vida, principalmente los jóvenes.

- Uso de neurolépticos de depósito, parenterales, así como la frecuencia y la dosis en general.
- Uso concurrente de múltiples psicótropicos: varios antipsicóticos al mismo tiempo, uso concomitante de litio.
- Alteraciones electrolíticas, deshidratación y deficiencia de hierro.
- Dependencia al alcohol etílico: provoca aumento del neuroléptico en el líquido extracelular y potencia los efectos secundarios.
- Enfermedad orgánica cerebral: demencia, delirium, epilepsia, enfermedad de Parkinson, parálisis cerebral, enfermedad vascular cerebral, retardo mental.
- Patología infecciosa de base.
- Trastorno afectivo mayor bipolar.
- Episodio previo en el 15-20 % de los casos.

Los primeros factores de riesgo son los asociados con el uso de neurolépticos, como las altas dosis o su rápido incremento en menos de 5 días, así como la administración parenteral de los fármacos (por ejemplo, intramuscular). El uso simultáneo de dos o más neurolépticos, el cambio de antipsicótico y el uso concomitante del litio también se han señalado como factores de riesgo.

Los factores demográficos que pueden influir han sido explicados en la epidemiología de la enfermedad, solo se añade que el antecedente de un síndrome neuroléptico maligno predispone a una nueva aparición.

Dentro de los factores metabólicos está la deshidratación, que se ha asociado significativamente con el desarrollo de esta enfermedad. No está claro si la deshidratación es un factor precipitante o una consecuencia de la pérdida insensible de agua o de la reducción de su ingesta. Un importante factor que apoya esta afirmación es que el síndrome es más común en los meses de verano y con la exposición a altas temperaturas. Otros factores como las alteraciones electrolíticas, los traumas, la infección, la desnutrición, el alcoholismo, las fases premenstruales y la hiperactividad simpático-adrenal (como la tirotoxicosis) también han sido implicados como factores independientes.

Es probable que la presencia de algunos factores asociados con patologías psiquiátricas sea un riesgo adicional, como los trastornos afectivos, el retraso mental, las alteraciones del sensorio, la agitación sicomotora, la desorganización aguda y la catatonia. De estos, la catatonia (en especial la inducida por neurolépticos) puede progresar hasta el síndrome neuroléptico maligno, y probablemente representa parte del espectro del síndrome como un estado hipodopaminérgico.

Existen factores relacionados con alteraciones orgánicas cerebrales, dentro de los cuales se incluyen una variedad de anomalías estructurales y funcionales en el cerebro como la encefalitis, el VIH, los trastornos orgánicos cerebrales o tumores. Se ha visto que incrementan la susceptibilidad a la aparición del síndrome.

También existen factores genéticos que han sido expuestos recientemente. Aunque la base genética es posible, pero poco probable, hay casos de familias que respaldan esta posibilidad. Algunas investigaciones han mostrado una secuencia de genes candidatos que se asocian con la neurotransmisión de la dopamina. Específicamente, se han encontrado polimorfismos en el gen TaqI A del subtipo del receptor 2 (DRD2) en algunos casos. Otras investigaciones plantean la hipótesis de que el síndrome puede ser causado por cambios en los genes responsables de las proteínas reguladoras del calcio en las neuronas simpáticas.

Patogenia

El síndrome neuroléptico maligno aparece como resultado de una compleja interacción entre los fármacos que actúan sobre las vías dopaminérgicas y un sujeto susceptible. En la actua-

lidad la patogenia del síndrome no está totalmente esclarecida, pero se han descrito dos teorías que pueden estar imbricadas.

La primera teoría tiene relación con el aumento de la termogénesis provocada por la depleción/bloqueo de la dopamina en las vías dopaminérgicas. La serotonina está relacionada con la termogénesis por su estimulación en el hipotálamo, la dopamina inhibe este proceso. Los neurolepticos producen un bloqueo dopaminérgico al desinhibir la liberación de serotonina y como resultado se produce un aumento de la termogénesis. Como la termorregulación a nivel central está mediada también por las vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas (las propiedades anticolinérgicas de los neurolepticos favorecen al aumento de temperatura al inhibir la sudoración e impedir que se disipe el calor corporal), en la génesis del síndrome es probable que intervengan más factores que aún están por aclarar. Por otro lado, la dopamina puede inhibir la contracción del músculo esquelético, por lo que el bloqueo dopaminérgico provoca un aumento en la contracción del músculo esquelético. Este aumento del tono muscular implica también un aumento de la temperatura. En esta dirección apuntan los casos descritos tras la supresión de los fármacos dopaminérgicos, amantadina y L-dopa, y el uso empírico del agente dopaminérgico bromocriptina en el tratamiento del síndrome.

La segunda teoría relaciona las similitudes entre esta patología y la hipertermia maligna. Se estima que los neurolepticos y otros fármacos pueden producir en el músculo esquelético un estado tóxico/hipermetabólico asociado con un incremento de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático y provocar hipertermia, rigidez y aumento de la creatininasasa (CPK). Esta teoría apoyaría el uso de dantroleno en el tratamiento del síndrome neuroleptico maligno.

Características clínicas

Típicamente, este síndrome ocurre entre las 24-72 h de exposición al neuroleptico, pero puede darse en otro momento. Es raro que ocurra después de 2 semanas de la exposición, excepto en los casos de uso de antisicóticos de depósito, donde puede aparecer hasta un mes después debido a su mayor tiempo de eliminación. No existe una secuencia típica en el desarrollo de los síntomas, pero generalmente la sintomatología extrapiramidal que no responde a anticolinérgicos aparece antes que la disfunción autónoma. El número de síntomas y la gravedad de éstos pueden ser muy variables. Por lo tanto, ante un cuadro de rigidez e hipertermia en un paciente con inicio reciente de tratamiento neuroleptico hay que pensar en el síndrome neuroleptico maligno.

Una nueva exposición al agente que inicialmente provocó el síndrome no causa necesariamente su recurrencia, esto sugiere que el neuroleptico no es causa suficiente para ocasionar el síndrome. El inicio de los síntomas se produce en el 66 % de los casos durante la primera semana del tratamiento neuroleptico. El cuadro clínico se inicia con un estadio prodrómico de ansiedad difícil de identificar que precede a las alteraciones de la conciencia (estupor y negativismo) y a la aparición de los síntomas extrapiramidales.

Existen cuatro características clínicas que caracterizan al síndrome neuroleptico maligno: síntomas motores, alteración del estado de conciencia, hipertermia e inestabilidad autonómica (Fig. 95.2).

- Síntomas motores. El signo cardinal es la rigidez, descrita como "rigidez en tubo de plomo", por el incremento en el tono muscular con resistencia al movimiento pasivo, aunque en ocasiones se presenta en menor intensidad como una hipertonicidad. Se puede asociar a un temblor, pero típicamente se presenta sola. La disfunción neurológica incluye reflejos anormales, bradicinesia (enlentecimiento del movimiento), corea, distonías que pueden incluir opistótonos, trismos y blefaroespasmos, además, se pueden presentar crisis oculóginas, nis-

tagmo, disfagia, disartria, afonía y convulsiones. Existen estudios que reportan la rigidez en el 96 % de los pacientes, precedida en el 59 % de hipertermia. La grave rigidez muscular puede llevar a una disminución en la expansión de la pared torácica con hipoventilación y taquipnea lo cual puede influir en la aparición de infección pulmonar secundaria y necesidad de ventilación artificial mecánica en algunos pacientes.

- Alteración del estado de conciencia. Existen cambios en el estado mental que van desde la confusión y el delirio al estupor y el coma. Algunos casos reportan agitación catatónica.
- Hipertermia. De forma habitual se presenta una fiebre $>38,5$ °C y algunas veces excede los 41 °C. La mayoría de los autores consideran la hipertermia como un signo imprescindible para el diagnóstico del síndrome, sin embargo, hay casos donde no se reporta fiebre (formas incompletas).
- Inestabilidad autonómica. La disfunción autonómica está dada por la variabilidad en la tensión arterial, puede haber hipertensión o hipotensión postural, taquicardia, taquipnea, sialorrea, diaforesis, palidez e incontinencia urinaria. La diaforesis es común en la mayoría de los enfermos y está directamente asociada con la estimulación del sistema nervioso simpático, más que por la circulación de catecolaminas. Esta hiperhidrosis junto a la hipertermia lleva a la deshidratación. La taquicardia y la taquipnea reflejan un estado hiperadrenérgico, este incremento metabólico provoca mayores demandas en el sistema cardiovascular. De todas estas alteraciones la hipertensión arterial es la que más se presenta.



Fig. 95.2. Manifestaciones clínicas del síndrome neuroléptico maligno.

Estas características clínicas del síndrome neuroléptico maligno pueden ocurrir de forma variable en el tiempo y en la evolución de un paciente específico. Aproximadamente el 70 % de los pacientes tiene cambios en el estado mental, seguido de rigidez, hipertermia y disfunción autonómica. En el 82 % de los casos se evidencian únicamente alteraciones en el estado mental o rigidez. Como el síndrome tiene variabilidad en sus características clínicas, los investigadores hacen grandes intentos por definir sus criterios, sin embargo, cada clasificación diagnóstica tiene sus limitaciones.

El criterio definido por Levenson para el diagnóstico del síndrome es uno de los más utilizados. Los criterios diagnósticos se han hecho para facilitarlos; sin embargo, esta patología es un cuadro con un amplio espectro, no necesariamente se manifiesta con características específicas, por lo que el juicio clínico es el pilar principal para su reconocimiento. Además de los criterios de Levenson se han utilizado los de Caroff y colaboradores, que pueden ser consultados en casos donde existan dudas con el diagnóstico.

Criterios de Levenson:

- Manifestaciones mayores: Fiebre, rigidez, elevación de la creatinacina (CPK).

- Manifestaciones menores: Taquicardia, alteraciones de la tensión arterial, alteración del estado de conciencia, diaforesis, leucocitosis.

Criterios de Caroff y colaboradores:

- Administración de neurolépticos.
- Fiebre >38 °C.
- Rigidez muscular.
- Cinco de los siguientes:
 - Cambio del estado mental.
 - Temblor.
 - Taquicardia.
 - Incontinencia.
 - Variabilidad en la tensión arterial.
 - Acidosis metabólica.
 - Taquipnea-hipoxia.
 - Creatinacinas (CPK) elevada.
 - Diaforesis-sialorrea.
 - Leucocitosis.
 - Exclusión de otras causas de hipertermia.

Hallazgos de laboratorio

Existen diferentes alteraciones en esta patología que pueden ser observadas a través de pruebas de laboratorio, pero los dos hallazgos más consistentes son la leucocitosis (las fibras simpáticas inervan el tejido linfóide) en un rango entre 10 000 y 40 000 mm³ (con desviación a la izquierda o sin ella) y concentraciones elevadas de creatinacinas (CPK) esquelética (más de 100 000 u/L), que reflejan la rabdomiólisis secundaria a la rigidez muscular. El aumento de la creatinacinas se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad y con un peor pronóstico. La función renal también se afecta como consecuencia de la rabdomiólisis y la subsecuente mioglobinuria por lesión tubular renal. Puede incluir el incremento de las concentraciones de creatinina y nitrógeno ureico, proteinuria y mioglobinuria.

Existen anomalías en los electrolitos que incluyen la hipocalcemia como resultado del secuestro de calcio en los músculos. La hipomagnesemia ha sido reportada en pocos casos. Pueden existir bajas concentraciones de hierro. Si se realiza una gasometría puede encontrarse una acidosis metabólica.

Cuando el coma y el estupor están presentes y se mantienen varios días, hay que realizar estudios de imágenes y punción lumbar para descartar otras patologías. Una tomografía axial computarizada, una resonancia nuclear magnética cerebral o una punción lumbar pueden, en caso de síndrome neuroléptico maligno, ser normales.

Algunos estudios han encontrado un incremento no específico de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, así como la presencia de edema cerebral en la tomografía, pero ha sido en un número muy reducido de casos.

Como el sistema nervioso simpático suprime la liberación de insulina por los adrenorreceptores alfa y aumenta la secreción de glucagón, la medición de la glucemia puede estar alterada.

Exámenes de laboratorio básicos para la evaluación:

- Electrolitos (entre ellos magnesio y calcio).
- Pruebas de función renal y hepática.
- Hemograma.
- Concentraciones de litio.

- Concentraciones de creatininasas.
- Gases arteriales.
- Estudios de coagulación. Hemocultivos.
- Pruebas toxicológicas.
- Medición de hierro.
- Uroanálisis.
- Punción lumbar, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear cerebral.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los pacientes que reciben neurolepticos pueden desarrollar fiebre y rigidez sin presentar un síndrome neuroleptico maligno, por lo que el diagnóstico diferencial incluye otras entidades como los procesos infecciosos del sistema nervioso central, encefalopatía toxica, síndrome serotoninérgico, reacción distónica aguda, intoxicación con drogas, hipertermia y catatonía malignas, hipertiroidismo, reacción alérgica, golpe de calor y problemas metabólicos. También hay que tener en cuenta otras patologías (Fig. 95.3), aunque escapa a los objetivos de este capítulo hacer un diagnóstico diferencial detallado de cada una.



Fig. 95.3. Diagnóstico diferencial del síndrome neuroleptico maligno.

Complicaciones, secuelas y pronóstico

La mortalidad del síndrome se estima entre el 20-30 %. En 1980, Caroff informó una mortalidad del 20 %; en 1985 Levenson encontró el 15 % en una revisión de 53 casos; Shalev y Munitz, en 1986 informaron el 22 %, sin encontrarse relación entre la dosis del neuroleptico y la mortalidad.

La mioglobinuria y la falla renal son factores predictivos de mortalidad. La muerte, usualmente ocurre entre el día 3 y el 30 luego del inicio de los síntomas. Las complicaciones son generalmente consecuencia de la rigidez y la inmovilización. La pobre ingesta oral lleva a la

deshidratación, unida a la rabdomiólisis provocan una falla renal aguda. Debido al desequilibrio hidroelectrolítico se pueden presentar arritmias cardíacas y paro cardiorrespiratorio. La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son consecuencia de la inmovilización; el embolismo pulmonar puede ser causa de muerte en el 23 % de los casos. La falla respiratoria se desarrolla como resultado de una disminución de la expansión de la pared torácica por la rigidez muscular, que en casos severos puede comprometer hasta el diafragma. Para listar, má abajo, las principales complicaciones que presenta el síndrome se han usado las letras del término neuroléptico.

Se informa de otras complicaciones de menor frecuencia, como la coagulación intravascular diseminada, la falla hepática, el daño cerebral por hipoxia y convulsiones, así como arritmias cardíacas, incluye *torsade de pointes* y paro cardíaco, infarto de miocardio, broncoaspiración y trombosis venosa profunda.

Las causas de muerte más frecuentes son fallo cardíaco, neumonía, embolismo pulmonar, sepsis y fallo hepatorenal.

Complicaciones médicas:

N	Neumonía aspirativa
E	Embolismo pulmonar
U	Urosepsis
R	Respiración difícil
O	Oxigenación disminuida
L	Lisis muscular
E	Edema pulmonar
P	Paro cardiorespiratorio
T	Trastornos electrolíticos
I	Infarto miocárdico
C	Convulsiones
O	Otras (fallo hepatorenal, trombosis venosas, CID, arritmias, ileoparálisis)

Se reportan secuelas neuropsiquiátricas que a nivel del sistema nervioso central están dadas por alteraciones cognitivas, síntomas parkinsonianos y alteraciones psicológicas. El síndrome amnésico o la demencia, con leve o grave alteración cognitiva, ha sido descrito como una secuela a largo plazo. Los deterioros cognitivos leves mejoran lentamente en meses o años, mientras que los graves son irreversibles. Los síntomas parkinsonianos pueden presentarse como: rigidez, temblor, disfasia, disartria, hipertonía y mioclono, mejoran con el paso del tiempo, particularmente con tratamiento farmacológico. Se evidencia un empeoramiento de la enfermedad mental después de la resolución de esta patología. También se describen secuelas a nivel del sistema nervioso periférico, dadas por polineuropatías desmielinizantes, neuropatías y plexopatía braquial.

En las últimas décadas han disminuido los enfermos con esta patología debido a la mayor conciencia de este trastorno, un patrón de prescripción más conservador y al uso de antipsicóticos atípicos.

Tratamiento

Es de gran importancia el reconocimiento temprano, la suspensión del factor desencadenante y un adecuado manejo clínico. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, dependiendo del cuadro clínico, su gravedad y la duración de los síntomas. Eliminar el agente

causal del síndrome es un importante paso que tiene gran impacto en la mortalidad; pero cuando el síndrome neuroléptico maligno ocurre por la suspensión abrupta de los agentes dopaminérgicos, estos deben ser reiniciados de forma urgente. Al constituir una emergencia médica que genera inestabilidad de los signos vitales y falla autonómica, el manejo debe ser en la unidad de cuidado intensivo.

El manejo terapéutico, aunque es integral se puede dividir, para su mejor comprensión en tres aspectos: medidas de soporte, tratamiento farmacológico y terapia electroconvulsiva (Fig. 95.4).

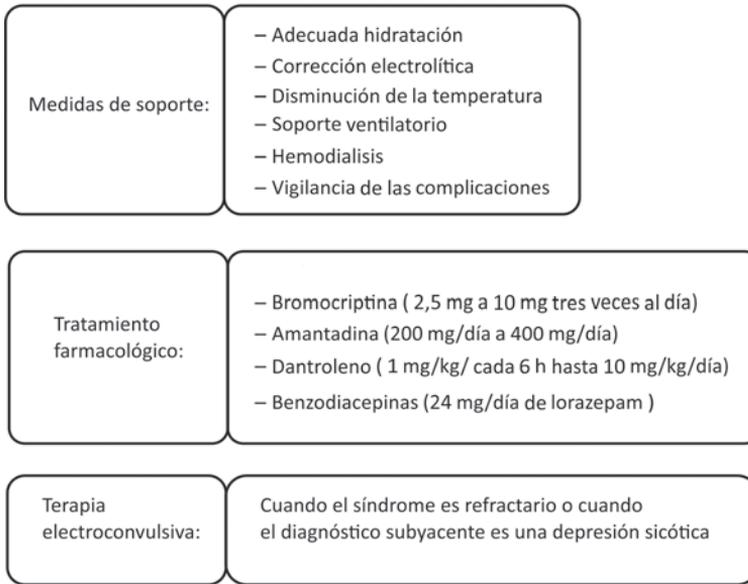


Fig. 95.4. Manejo terapéutico.

Medidas de soporte. Lo primero es mantener una adecuada hidratación, nutrición, disminución de la temperatura, corrección de las alteraciones electrolíticas y del soporte ventilatorio, hasta que el paciente tenga la capacidad de ingerir fluidos oralmente y haya normalidad en las funciones cardiorrespiratoria y renal. Se le da gran importancia a la elevación de las concentraciones de creatininasas, <1000 se han relacionado con una mejoría clínica.

El volumen de reanimación hídrica debe ser agresivo, debido a las altas tasas de deshidratación que presentan estos pacientes; deben utilizarse elevados volúmenes de cristaloides con alcalinización de la orina para prevenir la falla renal por la rabdomiólisis. Un adecuado balance hidroelectrolítico es fundamental para evitar la sobrehidratación. Se debe realizar una especial vigilancia del estado del medio interno; igualmente, debe controlarse con cuidado la función renal y si los nitrogenados se elevan a pesar de la hidratación adecuada, el paciente debe ser sometido a hemodiálisis.

La falla respiratoria puede ser secundaria a la rigidez de la pared torácica o a la falla autonómica y requerir tratamiento con ventilación artificial mecánica. También es importante un adecuado manejo de las secreciones. Es necesario vigilar complicaciones secundarias como la neumonía y el tromboembolismo pulmonar y reducir la temperatura mediante medios físicos refrigerantes, incluidos paños de agua fría o enemas con agua helada.

Hay que realizar monitorización hemodinámica para detectar, de forma temprana, las arritmias cardíacas o la labilidad tensional. En caso de elevación de la tensión arterial se recomienda el uso de nifedipina. Hay estudios donde la clonidina intravenosa ha sido útil en el control rápido de la tensión arterial. Bajas dosis de heparina pueden prevenir la trombosis por inmovilización prolongada.

Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico es un complemento al cuidado de soporte. Tanto es así que algunos autores han considerado mantener el tratamiento de soporte y la vigilancia entre 3-5 días y en caso de que el enfermo empeore entonces iniciar el tratamiento farmacológico. Sin embargo, existen otros estudios que recomiendan su uso de entrada.

Los principales fármacos utilizados son: bromocriptina, amantadina, dantroleno y benzodiazepinas, aunque existen otros fármacos con menos evidencias de su utilidad. Es prudente mantener las dosis durante por lo menos 2 semanas luego de la desaparición de los síntomas, ya que la interrupción prematura causa recaídas y puede agravar el caso. No hay evidencias acerca de cuál de estas opciones de tratamiento específico disminuye la morbimortalidad del síndrome neuroléptico maligno.

La bromocriptina (agonista dopaminérgico) (dosis oral de 2,5-10 mg, 3-4 veces al día, hasta un máximo de 45 mg/día) disminuye rápidamente la rigidez, en menos de 24 h, y la temperatura en menos de 1 semana. También disminuye los niveles de creatinfosfoquinasa y ayuda a controlar la tensión arterial. Sus efectos adversos son náuseas, vómitos, psicosis y alteraciones del estado mental. No existe una presentación inyectable de este medicamento por lo que se usa solo oralmente, por medio de una sonda nasogástrica. Se ha utilizado, sobre todo, en el manejo de casos leves a moderados. Se puede combinar con el dantroleno y se obtienen resultados satisfactorios.

La amantadina se utiliza 200-400 mg/día, en 2 dosis, aunque la dosis recomendada por vía oral es de 100 mg, administrados 3 veces/día. Este fármaco produce marcada disminución de la temperatura y la rigidez sin provocar alteración del estado de conciencia, lo que hace que sea muy útil, sin embargo, estos agentes dopaminérgicos pueden reactivar una psicosis, complicación que hay que tener presente.

El dantroleno sódico es un relajante muscular y se ha utilizado en pacientes con extrema rigidez y elevación de la temperatura (hipertermia grave). La dosis es de 1-2,5 mg/kg, seguido de 1 mg/kg c/6 h i.v, hasta un máximo de 10 mg/kg/día. Por vía oral, la dosis es de 100-200 mg/día. Algunos estudios reportan que la monoterapia con este fármaco mejora al 80 % de los pacientes, además de acortar la duración de los síntomas y disminuir la mortalidad. Sin embargo, otros autores no están de acuerdo con esa afirmación. Puede provocar hepatitis si se utilizan altas dosis (>10 mg/kg/día). El dantroleno interactúa con el verapamilo (bloqueador de los canales de calcio) y otros antagonistas del calcio y puede llevar a la fibrilación ventricular.

Las benzodiazepinas pueden mejorar los síntomas y acelerar la recuperación, particularmente en los casos leves dado su efecto como relajante muscular, pero hay reportes que afirman que no tienen ninguna repercusión clínica importante. Algunos autores las recomiendan solo en casos de agitación sicomotora grave o en casos en los que no haya disposición de la bromocriptina o eventualmente del dantroleno. Se usan hasta 60 mg/día de diazepam y 24 mg/día de lorazepam (1-2 mg por vía parenteral).

En la literatura existen reportes sobre el uso de otros fármacos. Tadke y Suryavanshi describieron un caso de efectividad con ácido valproico intravenoso en un paciente. Otros autores han descrito la efectividad de la apomorfina subcutánea, un agonista dopaminérgico, también se encuentran informes de autores que describen efectividad con la carbamazepina, una infusión de levodopa i.v. o plasmaféresis en pacientes en los que el tratamiento convencional ha fallado.

Terapia electroconvulsiva. En estudios recientes la terapia electroconvulsiva ha reportado mejoría en algunos enfermos, específicamente sobre algunos síntomas como la fiebre, la sudo-

ración y el nivel de conciencia. Se cree que facilita la actividad dopaminérgica. Se recomienda en casos graves de síndrome neuroléptico maligno refractario al tratamiento médico, a las 48 h de su inicio, cuando no es posible diferenciar el diagnóstico del síndrome y la catatonía letal aguda o cuando el diagnóstico subyacente es una depresión sicótica. Generalmente, durante este tratamiento los neurolépticos deben ser evitados y el paciente debe estar hidratado para prevenir una lesión renal adicional a la rhabdomiólisis por convulsiones después de la terapia electroconvulsiva.

El síndrome neuroléptico maligno es una patología infrecuente pero muy grave, con una elevada mortalidad en los casos no tratados de manera precoz. La terapia con neurolépticos sigue siendo la causa más frecuente, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado para lograr reducir la mortalidad. Lo esencial en el tratamiento es suspender el agente causal e iniciar las medidas generales del tratamiento. Se espera en un futuro próximo contar con estudios bien diseñados que permitan conocer con mayor claridad la patogenia y el tratamiento más efectivo para el síndrome neuroléptico maligno.

Bibliografía

- Casamassima, F., Lattanzi, L., Perlis, R. H., Litta, A., Fui, E., Bonuccelli, U., *et-al.* (2010). Neuroleptic malignant syndrome: Further lessons from a case report. *Psychosomatics*, 51:349-54.
- Caroff, S. N. Mann, S. C. (1993). Neuroleptic Malignant síndrome. *Med Clin North Am*, 77: 185-202.
- Chavarría, M. J., Díaz, E., Rodríguez Weber, F. (2019). Síndrome neuroléptico maligno. *Acta Médica Grupo Ángeles*; 17 (3): 282-286.
- Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. (2013). *Am J Health Syst Pharm*, 70(1): 34-42.
- González Blanco, L., García Prada, H., Santamarina, S., Jimenez Trevino, L., Bobes, J. (2013). Recidiva de un síndrome neuroléptico maligno. *Actas Esp Psiquiatr*, 41(5):314-318.
- Factor, S. A., Santiago, A. (2005). Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease. In: *Movement disorder emergencies: Diagnosis and treatment*. New York: Humana Press. pp. 29-41.
- Gortney, J. S., Fagan, A., Kissack, J. C. (2009). Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother*, 43(4):785-91.
- Knorr, R., Schöllkopf, J., Haen, E. E. (2018). Neuroleptic malignant syndrome. *Nervenarzt*; 89 (3): 300-310.
- Laverde Gaona, L. A. (2010). Síndrome Neuroléptico Maligno. *Revista Facultad de Salud*, 2(1):85-90.
- Modi, S., Dharaiya, D., Schultz, L., Varelas, P. (2016). Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*, 24 (1): 97-103.
- Sato, Y., Honda, Y., Asoh, T., Iwamoto, J., Kanoko, T., Satoh, K. (2005). Cardiac involvement in malignant syndrome in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 54: 88-92.
- The Parkinsonism-Hyperpyrexia Syndrome. (2009). *Neurocrit Care*, 10: 136-40.
- Trollor, J. N., Chen, X., Sachdev, P. S. (2009). Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*, 23:477-92.
- Wijidicks, E. F. M. (2012). Neuroleptic malignant syndrome. In: Aminoff, M. J. (Ed). *Up To Date*. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>

NEUROPROTECCIÓN

Dr. Alexis Morales Valdera

El sistema nervioso es muy sensible, las neuronas no sobreviven si les falta oxígeno, glucosa y otras sustancias que transporta la sangre, excepto que el déficit ocurra en pocos minutos. Otra situación, genéticamente determinada, es el suicidio (apoptosis) de las neuronas. La neuroprotección es una estrategia terapéutica útil para tratar de evitar los daños que se producen luego de una isquemia cerebral. Está encaminada a detener o enlentecer los mecanismos bio-moleculares que llevan a la injuria celular. Se han realizado y se realizan muchas investigaciones encaminadas a buscar fármacos para lograr una neuroprotección efectiva, con toda seguridad en los próximos años la farmacología ofrecerá nuevos compuestos con los que se pueda alcanzar. El tiempo de inicio de la neuroprotección (ventana terapéutica) es muy importante, así como poder caracterizar las rutas intracelulares e individualizar a cada paciente, con el propósito de seleccionar el mejor tratamiento. En este capítulo se abordará el tema sin especificar enfermedades porque los objetivos, así como las estrategias para abordarlas son muy parecidas y comunes, se utilizará como prototipo el daño isquémico por ser el más estudiado y comprendido.

Cascada isquémica

El concepto de neuroprotección en su forma más simple se refiere al conjunto de medidas terapéuticas destinadas a prevenir o limitar el daño del tejido cerebral que ocurre en las zonas con flujo sanguíneo disminuido e interfiere en uno o más componentes de la cascada bioquímica que se desencadena tras una isquemia aguda, como ocurre en las enfermedades del sistema nervioso central de diferentes orígenes, como por ejemplo el *ictus*, el neurotrauma y las enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas. El objetivo fundamental de la neuroprotección en la isquemia cerebral es proteger la zona de penumbra isquémica.

Cuando el tejido cerebral sufre las consecuencias de una isquemia aguda se produce un daño inmediato e irreversible, este daño ocurre en el área que circunda al vaso ocluido, donde el flujo sanguíneo se acerca a cero y al que se le denomina *core*. Rodeando a este centro existe un área llamada zona de penumbra, cuyo flujo sanguíneo ha disminuido notablemente, pero sin llegar a desaparecer. En esta zona se producen cambios de tipo funcional y si no se restituye el flujo sanguíneo cerebral con brevedad, el daño celular se hace permanente (daño tardío). La isquemia cerebral es un proceso al que hay que detener con el accionar y en el que el tiempo es un factor de vital importancia.

Cuando el flujo sanguíneo cerebral se interrumpe por debajo del 25 % del valor normal ocurre una interrupción abrupta del aporte energético debido a la severa hipoxia. La depleción de energía conduce a un metabolismo anaeróbico con acumulación de ácido láctico, acidosis, además de ocurrir alteraciones en los gradientes iónicos y en la membrana celular, con liberación

de aminoácidos excitatorios y apertura de los canales de calcio, que permiten la penetración del ion. Como consecuencia se activan enzimas destructoras celulares, se produce la liberación de ácido araquidónico, radicales libres y el inicio de una cascada inflamatoria que induce además un proceso de quimiotaxis por parte de los neutrófilos, macrófagos y plaquetas, los que producen oclusión microvascular y empeoran el fenómeno isquémico con daños irreversibles en las neuronas. Todo este proceso anaeróbico conduce a la aparición de cambios celulares como hinchazón de las mitocondrias y el núcleo, disolución de las organelas y condensación de la cromatina alrededor del núcleo para finalizar con la ruptura de las membranas citoplásmica y nuclear y la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN). La consecuencia de este proceso patológico es la aparición de un área central de infarto (*core* o núcleo isquémico) en la cual las neuronas más severamente comprometidas por la anoxia, mueren a través de un mecanismo de necrosis celular, este proceso se cumple en un corto periodo, por lo que es muy difícil de revertir a través del tratamiento.

Las microglías son los macrófagos residentes en el cerebro, actúan como secuestradoras de radicales libres en las infecciones, las inflamaciones, la neurodegeneración y la isquemia. En este proceso de isquemia las microglías también sufren una transformación morfológica que les impide seguir realizando sus funciones celulares. El proceso comienza tan solo una hora después del inicio del insulto.

Otras consecuencias del proceso isquémico se deben a la reperfusión, produce una reoxigenación que induce una serie de alteraciones químicas en cascada basadas en la sobrecarga celular de calcio. La recirculación facilita la utilización rápida de los ácidos grasos libres, en particular el ácido araquidónico, que se metaboliza vía ciclooxigenasa y lipooxigenasa, y da lugar a radicales libres, con rotura de las membranas celulares, deterioro de la microcirculación, activación de los neutrófilos y producción de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano y factores de permeabilidad vascular. Estos a su vez atraen a monocitos y macrófagos que segregarán proteasas (interleucina 8 y otras citoquinas) que disuelven las membranas basales de los capilares y permiten la aparición del edema.

La reoxigenación restablece los depósitos de ATP mediante la fosforilación oxidativa que produce una entrada masiva de calcio en el interior de la mitocondria y provoca su destrucción. También ocurre inducción de fenómenos de coagulación que contribuyen con el no reflujo, los microvasos permanecen obstruidos tras liberarse de la que causó la isquemia, inicialmente.

El otro tipo de lesión corresponde al área o zona de penumbra, donde el flujo sanguíneo ha descendido a niveles críticos, alrededor de 15-20 cm³/100 g de tejido/min. En ella se suceden una serie de fenómenos de tipo metabólico, aún reversibles, según sea la magnitud en la reducción del flujo sanguíneo cerebral, su distribución global y focal y su duración.

El proceso de muerte celular activa implica un programa de autodestrucción celular que se ha denominado apoptosis o muerte celular programada. A diferencia de la necrosis, que siempre es patológica, la apoptosis puede ser fisiológica, se desencadena para destruir células envejecidas y dañadas; puede ocurrir en el transcurso de enfermedades agudas o crónicas y origina la muerte de las neuronas que no han sido severamente afectadas por la isquemia.

En la muerte celular programada se desencadena una cascada bioquímica que activa un grupo de proteasas cisteína dependientes, conocidas como caspasas, que requieren calcio para su activación. La función principal de estas proteasas es destruir moléculas indispensables para la supervivencia celular e iniciar la mediación de un programa de suicidio neuronal, caracterizado por una serie de sucesivas alteraciones intracitoplasmáticas y del núcleo que terminan con la desintegración del ADN en cuerpos apoptóticos. Las caspasas se encuentran en una forma latente (precursores) y se activan por diversas sustancias como el factor de necrosis tumoral alfa y constituyen las caspasas iniciadoras, las que a su vez activan a otro grupo de caspasas ejecutoras, que se encargan de la destrucción de los substratos celulares claves y la activación de la

maquinaria que degrada el ADN. La participación del sistema de caspasas ha sido demostrada en diversas afecciones neurológicas agudas y crónicas como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington; existen evidencias de su papel en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y en la demencia asociada con el virus de inmunodeficiencia humana, sin embargo, su activación fue documentada por primera vez en la isquemia cerebral.

En las neuronas apoptóticas que se encuentran en la zona de penumbra isquémica, el citoplasma se encoge, la cromatina se condensa y aparecen los cuerpos apoptóticos, se mantiene intacta la membrana plasmática hasta el momento de la muerte; la célula se ve obligada a su autodestrucción para evitar el vertido de su contenido intracelular, potencialmente peligroso. El fenómeno ocurre en esta área donde aún se mantiene la integridad celular y existe energía disponible, a diferencia de lo que ocurre en las células necróticas presentes en el núcleo isquémico. Por otra parte, se ha comprobado que durante la isquemia la neurona expuesta desencadena la cascada de muerte celular y libera interleucina 1B, factor de necrosis tumoral alfa y radicales libres que intervienen en su propia desaparición, pero también la afectan las neuronas vecinas isquémicas, de tal manera, que una célula expuesta a un insulto isquémico subletal puede ser conducida a la muerte bajo la acción de los factores tóxicos que se han difundido desde las neuronas moribundas circundantes, fenómeno conocido como apoptosis contagiosa o efecto *kinder-garten*. Este efecto resulta de extraordinario interés clínico y terapéutico, puesto que el empleo de un inhibidor efectivo de apoptosis no solo enlentecería o prevendría la muerte celular de una neurona en particular, sino que también protegería a las células circundantes de los efectos tóxicos derivados de la cascada iniciada en ellas (Fig. 96.1).

En la zona de penumbra la hipoxia no es tan acentuada, por lo que debe alcanzarse un umbral crítico de injuria y prolongados periodos de moderada isquemia para que se active la cascada de las caspasas, y con ello, se facilite el desarrollo de los procesos retardados como la inflamación y la muerte celular programada, ocurre entonces una etapa de disfunción celular antes de que ocurra la muerte. Esta situación ofrece un periodo útil, de varias horas, para el rescate de las neuronas en el área de penumbra isquémica, y posibilitar así, la reversión del déficit neurológico inicial y la preservación de tejido cerebral, objetivos claves de la neuroprotección.

Objetivos de la neuroprotección

El objetivo de la neuroprotección es lograr que las neuronas soporten mejor y durante más tiempo el daño derivado de la isquemia, hasta que el flujo sanguíneo cerebral sea restituido, espontáneamente o por intervención terapéutica. Se trata de lograr que el tejido cerebral sano no se convierta en isquémico y que el isquémico no se convierta en necrótico. También hay que destacar que se realizan investigaciones en este campo con el objetivo de encontrar fármacos que intervengan en la cascada isquémica y reduzcan la cantidad de tejido dañado, no obstante, hasta el presente, no existe un fármaco que sea lo suficientemente efectivo, específico y de seguro acceso al encéfalo, para ser usado como neuroprotector en las enfermedades en etapa crónica o aguda. En su mayoría los que resultan efectivos en modelos experimentales de isquemia, fallan por no ser tolerados clínicamente. Se denomina ventana de neuroprotección al periodo durante el cual una medida neuroprotectora puede reducir o impedir el daño ocasionado por la isquemia cerebral o por la reperfusión tardía en el área de penumbra isquémica. En teoría es de mayor duración que la ventana de reperfusión, especialmente para los fenómenos de inflamación y apoptosis que se suceden más tardíamente. La llamada ventana terapéutica engloba a las ventanas de reperfusión y neuroprotección. Se ha conocido, con los modelos experimentales, que debe iniciarse la terapia neuroprotectora al mismo tiempo que la isquemia o al

menos a 1 h del inicio y antes de la reperusión, para así obtener un beneficio mayor y una disminución del área de necrosis. En la clínica se aceptan hasta 12 h como tiempo para la ventana terapéutica, no obstante, existen experiencias que demuestran que el tejido cerebral es viable en la zona de penumbra isquémica más allá de las 48-72 h. Investigaciones recientes plantean que luego de ocurrida la isquemia cerebral los mejores resultados se obtienen en un periodo de 3 h.

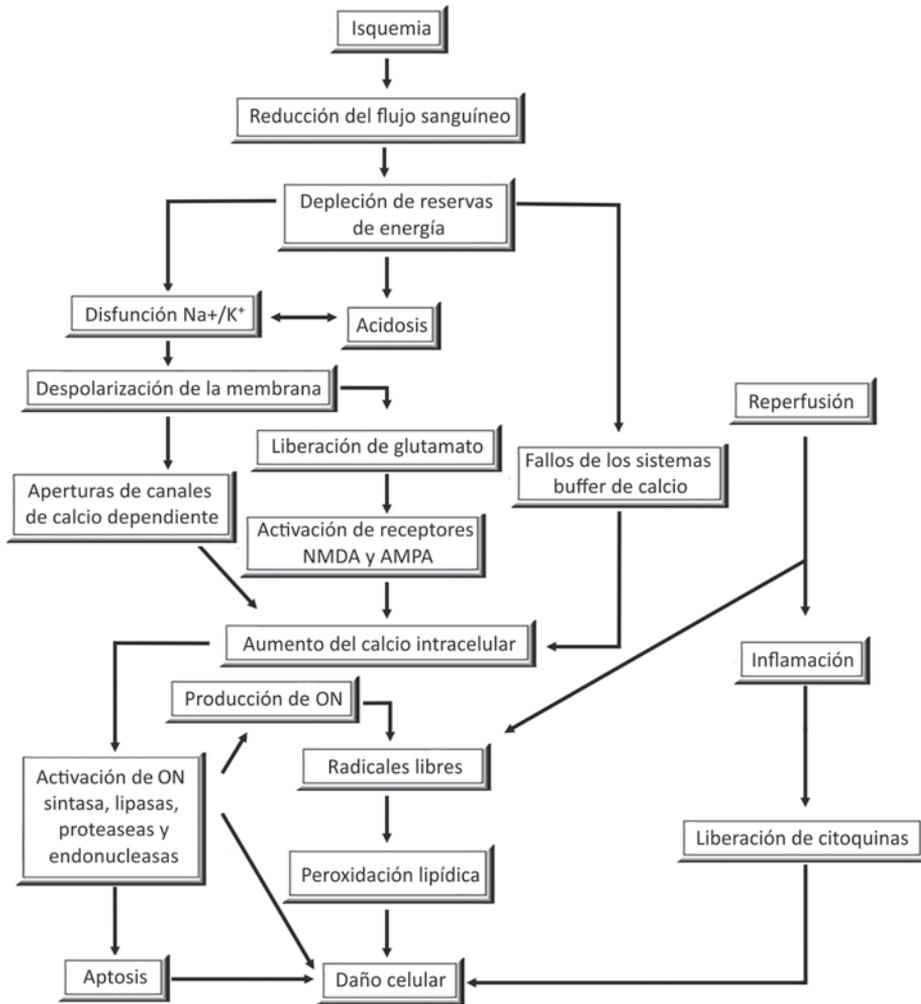


Fig. 96.1. Cascada isquémica en el tejido cerebral.

Terapia multimodal

Existe una gran variedad de sustancias que actúan en los diferentes puntos de la cascada isquémica, interfieren en la necrosis y la apoptosis y prolongan así la vida de la neurona. Es por ello que la farmacoterapia es el más común de los tratamientos neuroprotectores. En la actua-

lidad se han logrado identificar las distintas etapas del proceso que conduce hasta la muerte de la neurona, por lo que influir en ellas, ya sea inhibiendo o atenuando las etapas, es lo ideal. Es lógico pensar que la actuación en los distintos niveles es lo más efectivo para alcanzar beneficios desde el punto de vista clínico. Las estrategias usadas hasta el momento, como la trombolisis, que provoca una reperfusión, intentan modificar la primera etapa (reducción del flujo sanguíneo); las estrategias de neuroprotección buscan modificar la cascada a partir de la segunda etapa (liberación de los neurotransmisores excitatorios), y en un futuro seguramente el objetivo será investigar opciones de intervención a nivel genético, como la inhibición de la transcripción de genes que codifican citoquinas. A todo este enfoque terapéutico secuencial con actuación en diferentes sitios a la vez, es a lo que se llama terapia multimodal.

Los diferentes grupos de fármacos, de acuerdo a su mecanismo de acción, se han clasificado en:

- Moduladores del flujo de calcio transmembrana.
- Moduladores del sistema de aminoácidos excitadores.
- Agentes antiedema.
- Activadores metabólicos.
- Neurotróficos.
- Antiapoptóticos.
- Secuestradores de radicales libres.
- Inhibidores de la adhesión leucocitaria.
- Reparadores de las membranas e inhibidores de su degradación.

Las alternativas terapéuticas más estudiadas y probadas se muestran en la tabla 96.1. No solo es útil la terapia multimodal de sustancias neuroprotectoras, sino que la asociación de estas con fibrinolíticos permite optimizar su eficacia y una mayor acción del efecto neuroprotector en el tejido recanalizado al reducir el posible daño por reperfusión y, posiblemente, ampliar en el tiempo la ventana terapéutica.

En el campo experimental, sustancias como el anticuerpo antiadhesión de los leucocitos (anti-CD18), en combinación con el fibrinolítico rt-PA, han mostrado capacidad no solo de reducción del volumen del infarto, sino de ampliación de la ventana terapéutica frente a las sustancias utilizadas aisladamente.

Tabla 96.1. Fármacos utilizados como neuroprotectores

Fármacos	Acción	Comentario
Bloqueadores de los canales de calcio tipo L, N, T, P y Q	Regulan el sistema nervioso central a través del bloqueo de la entrada de calcio a las neuronas por un mecanismo de inhibición de los canales (despolarización)	El nimodipino inhibe el canal L, no ha resultado beneficioso, solo útil en la prevención del vasoespasmó en la HSA La flunaricina inhibe el canal T, tampoco ha sido útil
Antagonistas del glutamato	Inhiben la excitotoxicidad. Se dividen en dos grupos: Inhibidores receptores inotrópicos: NMDA (selfotel, agtiganel, dextrorfanó y magnesio) AMPA (NBQX) Inhibidores receptores metabotrópicos: están ligados a la fosfolipasa C.	El selfotel, agtiganel y dextrorfanó no mostraron eficacia El magnesio debe utilizarse en la fase hiperaguda de un ictus

Tabla 96.1. Continuación

Fármacos	Acción	Comentario
Activadores de receptores GABA y adenosina	El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que provoca una hiperpolarización de las membranas La adenosina disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios y aumenta el flujo sanguíneo	La lamotrigina disminuye el daño isquémico en estudios experimentales El clometiazol puede utilizarse en pacientes con hemorragia cerebral, pero provoca sedación La propentofina inhibe el transporte de adenosina, pero provoca muchos efectos indeseables
Inhibidores de radicales libres	Disminuyen el daño por reperfusión, así como la oxidación de las proteínas	El ebseleno protege el endotelio y mejora los síntomas en el ictus Se está evaluando la seguridad de la desferrosamina Se evalúa el efecto de la albumina, neuroprotector en un estudio en fase III La simvastatina es útil, mejoró los resultados neurológicos
Moduladores de la respuesta inflamatoria	Anticuerpos anti-ICAM 1. Disminuyen la adhesión leucocitaria y el daño tisular al disminuir la liberación de proteasas y radicales libres. La activación de receptores por proliferadores de peroxisomas provoca una reducción de la respuesta inmunitaria y tienen una poderosa acción antiinflamatoria.	Estos anticuerpos inhiben la migración de leucocitos hacia el tejido isquémico. Hay estudios clínicos en proceso La rosiglitazona activa a los receptores por proliferadores de peroxisomas y se evalúa como un fármaco neuroprotector

Neuroprotección primaria. Se habla de neuroprotección primaria cuando se utiliza un fármaco que incrementa la resistencia de la neurona al daño isquémico, hipóxico, excitotóxico o metabólico. Los antagonistas de los receptores de glutamato, los bloqueadores de canales de calcio, los bloqueadores de canales de sodio, los inhibidores del óxido nítrico (ON) sintetasa neuronal, los antagonistas del factor activador de plaquetas y las sustancias fijadoras de radicales libres tienen la capacidad de disminuir el daño cerebral, si se instauran rápidamente en los momentos iniciales de la lesión.

Neuroprotección secundaria. La neuroprotección secundaria es la intervención farmacológica que interfiere con los procesos patogénicos que se desencadenan después de que se ha instaurado el daño neuronal. En este grupo se incluyen sustancias que pueden disminuir la muerte necrótica tardía, como los inhibidores de enzimas inductoras de inflamación como la del óxido nítrico sintetasa inducible o la ciclooxigenasa-2 y las sustancias que bloquean las citoquinas proinflamatorias. Las sustancias inhibitoras de enzimas efectoras de la apoptosis, como los inhibidores de las proteasas de cisteína y la inhibición del factor asociado a la apoptosis, disminuyen la muerte celular programada.

Neuroprotección terciaria. Este tipo de neuroprotección se dirige a aumentar la capacidad de recuperación del tejido nervioso previamente lesionado. Se han utilizado medicamentos que incrementan la disponibilidad de aminos biógenas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de noradrenalina o las anfetaminas. Los factores tróficos como el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento endotelial y la eritropoyetina, entre otros, han incrementado la recuperación, después de una lesión cerebral, no solo por su capacidad de neovascularización, sino también por un efecto trófico directo sobre la neurona a través de genes

que facilitan la reparación y la supervivencia. El mecanismo mediante el cual estas sustancias mejoran la plasticidad neuronal y la recuperación del tejido aún no se ha dilucidado.

Los tipos de muerte neuronal descritos son dos: necrosis y apoptosis, los que presentan disparidad morfológica y bioquímica.

La vía apoptótica tiene tres etapas: activación, decisión y ejecución. Es esta vía la que permite la intervención farmacológica en alguna de sus etapas. En la primera etapa (activación) participan segundos mensajeros como el calcio, el sodio y los radicales libres del oxígeno de forma concomitante al proceso excitotóxico. La segunda etapa (decisión) se cree que está regulada por la estabilidad de la mitocondria, ya que ciertos cambios en la permeabilidad de las membranas mitocondriales constituyen el punto de no retorno. Finalmente, en la tercera etapa (ejecución) intervienen complejos enzimáticos encargados de la degradación como es el caso de las caspasas, calpaínas y endonucleasas.

Etapas de activación. Dentro de los medicamentos neuroprotectores que actúan en la fase de activación de la vía apoptótica se incluyen los fármacos que bloquean el paso de iones como el calcio y el sodio al interior de la neurona, los antagonistas de los receptores de glutamato y aquellos que previenen el daño oxidativo.

Una de las estrategias farmacológicas de neuroprotección más revisadas es la regulación de la entrada de calcio a las neuronas. Los canales de calcio son importantes reguladores del sistema nervioso y pueden ser de varios tipos (L, N, T, P y Q). El nimodipino inhibe a los canales tipo L de calcio y algunos estudios le atribuían beneficio, sin embargo, un metaanálisis sobre el nimodipino no demostró que este fármaco, administrado por vía oral, fuera eficaz, aunque en el subgrupo de pacientes tratados en las primeras horas se constató una mejoría. El estudio VENUS (*Very Early Nimodipine Use in Stroke*), planificado para confirmar esta hipótesis, se interrumpió antes de lo previsto por falta de beneficio. También se ha planteado que la administración intravenosa de nimodipino resultaba perjudicial, debido a sus efectos hemodinámicos. Se encuentran en modelos de experimentación otros fármacos que pueden provocar el bloqueo de los restantes tipo de canales de calcio. La flunaricina, que actúa principalmente sobre los canales tipo T, tampoco ha resultado eficaz como neuroprotector en el ictus isquémico. Otra estrategia puede ser bloquear el aumento de la concentración del calcio intracelular; se realizan estudios en fase III con quelantes del calcio que prometen una mejora significativa, pero aún no hay confirmación de su eficacia. También se han estudiado otros antagonistas del calcio como el isradipino, sin obtener resultados satisfactorios. Por lo tanto, hasta ahora no hay datos que apoyen la utilidad de los antagonistas del calcio en el infarto cerebral.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Las acciones del glutamato están mediadas por su interacción con receptores postsinápticos de tipo ionotrópico de respuesta rápida (N-metil-D-aspartato y AMPA-kainato) que controlan el flujo de iones y receptores metabotrópicos (mGluR), ligados a la fosfolipasa C y a la movilización intracelular de calcio o a la modulación de la adenilato ciclasa. Un flujo sanguíneo cerebral por debajo de 22 mL/100 g/min da lugar a la liberación de grandes cantidades de glutamato y de otros aminoácidos neuroexcitadores, que inducen ondas de despolarización recurrentes en la zona de penumbra isquémica. Si el aumento del glutamato es excesivo puede provocar la muerte de las neuronas por un proceso conocido como excitotoxicidad.

Los primeros fármacos neuroprotectores probados en estudios clínicos sobre el ictus fueron los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Antagonistas competitivos (selfotel) y no competitivos (dextrorfanol, aptiganel y eliprodil) no mostraron eficacia alguna o sus efectos adversos fueron muy importantes. Como la activación del receptor N-metil-D-aspartato requiere de la presencia de glicina, un estudio internacional, *Glycine Antagonist in Neuroprotection* (GAIN), evaluó la eficacia de la administración de un inhibidor selectivo del

sitio de unión de la glicina, el gavestinel (GV 150526), en las primeras 12 h tras un accidente vascular cerebral. Los resultados mostraron que el gavestinel tuvo buena tolerancia, pocos efectos adversos y una tendencia a un mejor pronóstico en el grupo tratado, pero sin alcanzar significación estadística.

Otro fármaco modulador del receptor de NMDA es el catión divalente magnesio (Mg^{2+}). El magnesio es capaz de bloquear los receptores NMDA, por lo que podría ser de utilidad en la reducción del daño cerebral isquémico. Sin embargo, el estudio clínico IMAGES (*Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke*), en el que los pacientes recibieron magnesio en las primeras 3 h del ictus, no encontró ningún beneficio. Otro estudio, *Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium* (FAST-MAG), obtuvo resultados satisfactorios mediante la administración de Mg^{2+} alrededor de 26 min en la fase hiperaguda del ictus. Clínicamente, los pacientes experimentaron una mejora en el 20 % de los casos y empeoró solo el 7 %. El FAST-MAG en fase III evalúa la eficacia del sulfato de magnesio, cuando su administración se inicia por el equipo de primeros auxilios en la fase hiperaguda, y en la mejora de los resultados funcionales a largo plazo en pacientes con ictus agudo.

Entre los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA, el antitusígeno dextrometorfano y su metabolito, el dextrorfano, demostraron ventajas neuroprotectoras en diversos modelos experimentales, sin embargo, el estudio se suspendió por la falta de eficacia y la presencia de múltiples efectos adversos en humanos. Otros fármacos como la dizolcipina y el cerestat, han tenido la misma suerte cuando se evaluaron en estudios clínicos.

La lamotrigina, un anticonvulsivante cuyo mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la liberación de glutamato, gracias al bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, disminuye el daño isquémico en células del hipocampo en los estudios experimentales, aunque su utilidad en los seres humanos tendrá que demostrarse en posteriores estudios. Otro bloqueador de los canales de sodio es la fosfenitoína, su utilidad en la isquemia cerebral aguda se evaluó en un estudio clínico en fase III, el que se interrumpió prematuramente por la presencia de efectos indeseables y por la falta de evidencias positivas. Lo mismo sucedió con la propentofilina, un inhibidor del transporte de adenosina.

El lubeluzol es otro bloqueador de los canales de sodio que inhibe la liberación de glutamato al espacio extracelular en la zona de penumbra y reduce la excitotoxicidad posisquémica. En un estudio de fase III, llevado a cabo en EE. UU., se encontró una mejoría significativa en los pacientes tratados con lubeluzol. En otro estudio más reciente, en el que se tomó como principal variable de valoración la evolución funcional, el lubeluzol no demostró su eficacia ni su seguridad; otros ensayos clínicos posteriores no han encontrado efectos ni en la reducción de la mortalidad ni en la mejoría de los síntomas.

El receptor AMPA es el principal mediador de la rápida neurotransmisión excitatoria. Este canal está acoplado a ligandos catiónicos y es más permeable al sodio que al calcio. La primera generación de antagonistas de dichos receptores fueron inhibidores competitivos, como la 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxalina-2,3-diona (NBQX). La NBQX mostró una notable neuroprotección en una gran diversidad de modelos animales, sin embargo, su aplicación se restringió debido a su baja hidrosolubilidad y a su precipitación en el riñón. Se dispone de una segunda generación de fármacos antagonistas competitivos que no presentan este inconveniente, pero ninguno se ha utilizado en la práctica clínica. Entre ellos cabe destacar el ZK 200775 y el YM872 (zonampanel) al que, debido a la aparición de efectos secundarios como la sedación y algunas reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central, primero se le limitó la dosis máxima y luego se interrumpió su utilización.

La minociclina es un antibiótico de la familia de las tetraciclinas que, independientemente de sus aplicaciones terapéuticas como antibiótico, ha demostrado ejercer una acción neuroprotectora en modelos de isquemia y además modula la transmisión glutamatérgica. En octubre de

2007 se publicaron los datos del único estudio concluido hasta la fecha en el que se demuestra una mejora significativa de los pacientes que recibieron minociclina (200 mg/día durante 5 días), en comparación con placebo, entre las 6-24 h siguientes al accidente vascular cerebral. Los posibles efectos neuroprotectores de la minociclina, tanto en traumatismos cerebrales como medulares, han suscitado que en estos momentos se realicen estudios para validar estas afirmaciones. El clometiazol es un agonista del ácido gamma-aminobutírico que tiene la propiedad de incrementar la resistencia a la toxicidad celular inducida por glutamato. El estudio clínico CLASS (*Clomethiazole Acute Stroke Study*) no confirmó la eficacia de este fármaco. Es interesante el hecho de que el clometiazol puede utilizarse en pacientes con hemorragia cerebral. Aunque la sedación es su principal efecto adverso.

La citicolina, precursor de la fosfatidilcolina, reduce la lesión de las membranas neuronales mediante el aumento de la síntesis de los fosfolípidos y la disminución de las concentraciones de ácidos grasos libres. La citicolina es un fármaco seguro y, al menos en los estudios iniciales, se sugirió que pudiera ser beneficiosa en las primeras horas de un infarto cerebral, sin embargo, después del análisis de otros estudios se ha concluido que, aunque es segura, no es eficaz. En la actualidad, un ensayo clínico en fase III, de distribución aleatoria, controlado con placebo (estudio ICTUS,) pretende demostrar la utilidad de la citicolina en el ictus isquémico grave cuando se administra precozmente.

Se conoce que los radicales libres de oxígeno (generados cuando se reinstaura el flujo sanguíneo) son los causantes principales del daño posreperusión. Aquellos compuestos con capacidad de eliminar radicales libres se han evaluado como posibles fármacos neuroprotectores. Entre ellos se encuentran el tirilazad y el ebseleno), los quelantes de hierro (desferoxamina) o los quelantes de radicales libres, así como la albúmina y las estatinas.

El más estudiado de ellos es el tirilazad, un 21-aminoesteroide o lazaroido sintetizado a partir de la metilprednisolona. En el análisis de los pacientes incluidos en el estudio RANTASS II (*Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke II*) se encontró un mayor número de pacientes con evolución favorable a los tres meses de evolución, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sus resultados probablemente serán objeto de confirmación en un estudio con mayor número de casos.

Por otro lado, el ebseleno, un compuesto orgánico de selenio con capacidad antioxidante, sí mejoró los síntomas del ictus isquémico en un estudio clínico, el fármaco produjo una reducción significativa en el volumen del infarto cerebral y una mejora en los síntomas de los pacientes que empezaron el tratamiento durante las primeras 6 h desde el comienzo de los síntomas. La administración de ebseleno durante 6 semanas puede proteger el endotelio e inhibir el remodelado vascular.

El potencial neuroprotector del quelante de hierro desferoxamina se debe a sus propiedades antioxidantes, de su potencial para prevenir la reacción de Fenton y a su capacidad de estabilizar la expresión de la proteína factor-1 inducible por la hipoxia (HIF-1). En modelos animales, el tratamiento con desferoxamina disminuye de manera muy significativa la amplitud del daño cerebral después de una isquemia y mejora el comportamiento y la recuperación sensomotora. En estos momentos se evalúa la seguridad de la desferoxamina en pacientes >50 años con ictus y sin sobrecarga de hierro conocida.

Estudios preclínicos sugieren que la albúmina presenta efectos potencialmente neuroprotectores por su capacidad de unirse a los ácidos grasos libres e inhibir la producción de radicales libres. Una investigación en fase I-II, recientemente publicada, confirmó los efectos beneficiosos de la albúmina administrada durante las primeras 24 h tras el comienzo de los síntomas y mostró que estos efectos están relacionados con la dosis y la duración de la administración, a pesar del moderado edema pulmonar que puede provocar. El estudio ALIAS (*Albumin in Acute Stroke*) falló en demostrar algún beneficio clínico con el uso de la albúmina en el ictus isquémico.

Las estatinas son otro grupo de fármacos con actividad antioxidante. Además de su función profiláctica en el ictus isquémico pueden ser también neuroprotectoras. En el estudio de los NIH de EE. UU., *Suburban Hospital Stroke Program*, el 22 % de los pacientes tomaba estatinas cuando fueron ingresados. En este estudio observacional el 51 % de los pacientes que tomaban estos fármacos presentó un mejor pronóstico, comparado con el 38 % de aquellos que no los utilizaban. Además, los resultados preliminares de un estudio clínico piloto apuntan a que la terapia con simvastatina, iniciada en la fase aguda del ictus isquémico, puede mejorar también los resultados neurológicos.

El ácido arúndico (ONO-2506) es un nuevo fármaco inhibidor de la activación astrocitaria que mejora la viabilidad neuronal después del ictus al evitar la producción de la proteína S-100 β en los astrocitos, la que durante la isquemia se encuentra sobreexpresada. El ácido arúndico reduce el volumen del infarto cerebral y mejora la función neurológica en modelos de roedores sometidos a isquemia, su eficacia debe confirmarse en investigaciones futuras.

La proteína p53, también conocida como guardián del genoma, se activa por señales de estrés como la hipoxia y las lesiones del ADN. Estudios preclínicos demuestran la eficacia de un inhibidor de la p53 en el ictus y en las alteraciones neurodegenerativas, en modelos animales. Esto sugiere que los fármacos inhibidores de la p53 podrían reducir la extensión del daño cerebral en algunas enfermedades neurodegenerativas. La pifitrina α inhibe la p53. Se han diseñado, sintetizado y ensayado análogos de dicha sustancia y se ha comprobado en el laboratorio que las neuronas expuestas a distintas sustancias tóxicas sobreviven más tiempo cuando han entrado en contacto con estos nuevos fármacos.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son actores protectores endógenos en la isquemia cerebral. La activación de PPAR- γ mediante pioglitazonas o tiazolidinedionas puede reducir también las reacciones inmunitarias y muestra un poderoso potencial antiinflamatorio en cerebros isquémicos. La activación de PPAR- γ atenúa la expresión de ICAM-1, la metaloproteinasa de matriz MMP-9 y varias citoquinas en el tejido cerebral isquémico. Además, los agonistas de PPAR disminuyen la expresión de COX-2, una enzima que participa en la producción de radicales libres, e incrementan la expresión de antioxidantes como la superóxido dismutasa Cu/Zn. Estos agonistas PPAR- γ , como la rosiglitazona, podrían ser nuevos fármacos neuroprotectores.

Etapas de decisión. Medicamentos neuroprotectores. El principal puente entre las señales de estrés celular y la apoptosis es la mitocondria por lo que esta etapa de decisión se lleva a cabo en este organelo. La translocación del citocromo c desde la mitocondria hasta el citoplasma es un paso clave para la iniciación y la amplificación de la apoptosis. La liberación del citocromo c, inducida por calcio, ocurre en las neuronas durante el insulto isquémico e implica la rotura de la membrana mitocondrial externa; este proceso puede bloquearse por inhibidores de la formación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTM). Los bloqueadores de este poro, como la ciclosporina A, han demostrado tener efectos neuroprotectores, así como los inhibidores de la liberación de citocromo c. Se han identificado varios fármacos, entre los que se incluyen los antidepresivos y antisicóticos, los que pueden retardar la formación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial. Por ejemplo, la prometacina en dosis utilizadas en la clínica inhibe el poro y ejerce efectos neuroprotectores tanto en modelos *in vitro* como en animales de experimentación. La minociclina, antes citada como modulador de la transmisión glutaminérgica, puede también prevenir la formación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial.

Recientemente, en un estudio clínico de diseño abierto y evaluación ciega, se buscó el efecto de una dosis de 200 mg de minociclina administrada por vía oral durante 5 días, se comenzó entre 6-24 h después del ictus y los pacientes presentaron una mejoría en comparación con los que recibieron placebo.

Etapa de ejecución. Se incluyen dentro del grupo de los medicamentos neuroprotectores que actúan en esta fase de la vía apoptótica los fármacos inhibidores de enzimas efectoras apoptóticas, como los inhibidores de las proteasas caspasas y calpaínas. Se conocen dos isoformas principales de las calpaínas: la microcalpaína (μ -calpaína) o calpaína-I y la milicalpaína (m-calpaína) o calpaína-II, las cuales requieren concentraciones micromolares de calcio bajas y altas, respectivamente, para su activación. La calpaína parece tener selectividad para algunas proteínas celulares, entre ellas las proteínas del citoesqueleto (espectrina), receptores de membrana (como el receptor del factor de crecimiento epidérmico), proteínas dependientes de la calmodulina, proteínas G, enzimas implicadas en señales de transducción (como la proteína cinasa C) y muchos otros factores de transcripción. Actualmente, se conoce que una excesiva activación de la calpaína ejerce un papel importante en la fisiopatología de la isquemia cerebral. Hay un gran número de medicamentos inhibidores de la calpaína descritos en estudios preclínicos. La mayoría de ellos tienen como diana la molécula de calpaína, pero son poco selectivos (actúan sobre otras proteasas). El más potente es su inhibidor natural endógeno, la calpastatina. Todos ellos tienen como inconveniente su escasa permeabilidad celular, lo que los convierte en malos candidatos para futuros fármacos neuroprotectores.

Neuroprotección física

Neuroprotección y campo magnético. Existen evidencias científicas y experimentales que demuestran la influencia del campo magnético en procesos propios de la cascada isquémica y en el mejoramiento de signos clínicos del ictus, de ahí su potencial como terapia neuroprotectora. A nivel clínico todavía no existe ninguna evidencia del uso del campo magnético como neuroprotector en la fase aguda de la enfermedad, sino como posible terapia durante el proceso de rehabilitación. Sin embargo, se conocen algunos efectos como la disminución de los procesos inflamatorios, del edema, los cambios en la producción de óxido nítrico, así como su influencia en el transporte de iones a través de la membrana. La estimulación magnética transcraneal debe realizarse con un campo magnético de frecuencia extremadamente baja y baja intensidad (CMFEB) de 2mT, 40 Hz.

Neuroprotección endógena. En la isquemia también se activan mecanismos endógenos protectores. Se ha descubierto que la isquemia repetitiva induce un daño mayor que la suma total en tiempo de los insultos y que la aplicación de un insulto subletal provoca en el tejido cambios que lo capacitan para resistir insultos letales posteriores; provoca la inducción selectiva de genes específicos que actúan de forma concertada para incrementar el potencial de supervivencia de las neuronas y promover la recuperación funcional. La administración de algunos de estos genes o de las proteínas que codifican, entre las que se destacan los factores neurotróficos, ha permitido la obtención de resultados interesantes en modelos experimentales de isquemia global y focal, que se relacionan, sobre todo, con la inhibición de la apoptosis neuronal inducida por la isquemia. La comprensión de estos mecanismos permitirá en el futuro inducir la protección en pacientes como una estrategia nueva, ya que los resultados mencionados demuestran que las células del cerebro no solo desafían mecanismos deletéreos, sino que también activan programas innatos que las protegen de la isquemia.

Neuroprotección e hipotermia. La hipotermia es el método conocido más eficaz para proteger el cerebro contra la lesión isquémica. Se conoce que la hipotermia profunda reduce el metabolismo cerebral de manera importante y retrasa el inicio del fallo energético, mientras que con la hipotermia ligera la reducción del metabolismo es escasa, por lo que no debe ser el único mecanismo que explique su efecto beneficioso. Un posible mecanismo de neuroprotección podría ser la disminución de la concentración de estos aminoácidos excitadores en el líquido

intersticial. Es probable que la hipotermia, por su acción depresora de la actividad celular, impida el desarrollo de procesos activos necesarios para que las células desarrollen apoptosis y posiblemente necrosis secundaria, en respuesta a la hipoxia y a la reoxigenación.

El enfriamiento fisiológico del cerebro se realiza a través de 3 mecanismos: el enfriamiento de la sangre venosa y arterial cerebral a través de la piel, el enfriamiento de la cabeza a través del cráneo y el enfriamiento por pérdida de calor a través de la vía aérea superior. El grado de hipotermia influye en el efecto neuroprotector, de manera que una disminución moderada de la temperatura corporal (4-6 °C) es más eficaz que una disminución leve (1-3 °C), mientras que una hipotermia profunda (<15-20 °C) puede producir efectos secundarios importantes como como la disminución de la respuesta inmunitaria y el aumento de las infecciones.

Mecanismos neuroprotectores de la hipotermia:

- Disminuye el consumo cerebral de oxígeno.
- Enlentece la disminución de fosfocreatina/fósforo inorgánico.
- Suprime la actividad citotóxica de los aminoácidos excitadores y suprime la apoptosis.
- Inhibe la actividad de la sintetasa del óxido nítrico y disminuye el nivel de interleucina-1Beta.
- Disminuye la liberación de citoquinas tóxicas por la microglia.
- Suprime la actividad de los radicales libres y disminuye la permeabilidad de la barrera hemoencefálica.
- Disminuye la presión intracraneal y el edema cerebral.

Cuando se utiliza la hipotermia inducida como método de neuroprotección es importante un control activo para conseguir y mantener la temperatura en el rango establecido. Aunque no se encuentran diferencias significativas cuando se comparan los resultados entre los protocolos de enfriamiento a 32-34 °C y el de 36 °C, es evidente que con el último es más fácil lograr la temperatura propuesta y se evitan las complicaciones observadas con temperaturas más bajas, como los escalofríos y los espasmos musculares. El enfriamiento prehospitalario con infusión rápida de fluidos fríos no está recomendado. Actualmente no hay datos que reflejen la superioridad, relacionada con el impacto sobre la supervivencia, de unas técnicas de enfriamiento sobre otras, si bien es cierto que los dispositivos internos permiten un control más preciso de la temperatura que las técnicas externas. El recalentamiento debe llevarse a cabo lentamente; la velocidad óptima aconsejada es de alrededor de 0,25-0,5 °C/h. Si aparece fiebre debe ser tratada agresivamente. La hipotermia puede producir efectos adversos como bradicardia, aumento del intervalo QT y arritmias graves, así como coagulopatía y trastornos electrolíticos, aspectos que deben ser monitoreados estrechamente.

Desde el punto de vista práctico también se pueden ejecutar otras medidas:

- Mantener la estabilidad hemodinámica: Es importante mantener una presión arterial media (PAM) relativamente alta (80-100 mmHg) con infusión de fluidos o vasopresores; el tratamiento se guiará por los resultados del monitoreo de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca, la diuresis (debe estar alrededor de 1 mL/kg/h), los niveles lactato plasmático y de saturación de oxígeno en sangre venosa central. La ecocardiografía seriada puede ser muy útil a la hora de evaluar el estado hemodinámico y la respuesta al tratamiento.
- Garantizar una adecuada oxigenación tisular: Se debe mantener la saturación arterial de oxígeno entre el 94-98 % y tener presente que tanto la hiperoxemia como la hipoxemia son perjudiciales. También debe evitarse la hiperventilación, ya que la hipocapnia, inducida por ésta, causa isquemia cerebral. El bloqueo neuromuscular es necesario en el caso de que se use la hipotermia.
- Tratamiento de las convulsiones: No se recomienda su tratamiento profiláctico, pero en caso de que existan se deben tratar agresivamente ya que incrementan las demandas metabólicas del cerebro.

- Control de la glucosa: Existe una conocida relación entre hiperglucemia y mal pronóstico neurológico por lo que se debe mantener la glucemia en cifras ≤ 180 mg/dL. También debe evitarse la hipoglucemia.

La neuroprotección es una estrategia terapéutica útil para tratar de evitar los daños que se producen luego de una isquemia cerebral, está encaminada a detener o entretener los mecanismos biomoleculares que llevan a la injuria celular. Los mecanismos desencadenados por la hipoxia/isquemia que llevan al daño neuronal son múltiples y complejos, de ahí la necesidad de combinar varias estrategias para lograr mejores resultados en la protección cerebral. El tiempo de aplicación de las mismas es fundamental.

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología del daño cerebral isquémico y de múltiples ensayos clínicos en la búsqueda de fármacos neuroprotectores, ha fallado la aplicación de estos últimos en la práctica clínica.

Mientras se aprueban nuevos fármacos y nuevas estrategias neuroprotectoras, además de un mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos que llevan al daño neuronal y a la muerte celular, la prevención, el tratamiento precoz y adecuado de los eventos que conducen a la hipoxia/isquemia cerebral (trauma, parada cardiorespiratoria, ictus) serán las mejores herramientas neuroprotectoras.

Bibliografía

- Anderson, P., Vega, Ch. (2017). *AAN: New Guideline on Neuroprotection after Cardiac Arrest CME/ABIM MOC /CE*. Recuperado de: <http://www.medscape.org/viewarticle/882464>
- Cárdenas, A., Muñoz, M. A., y cols. (2017). Recomendaciones ILCOR 2015 para adultos. En: Cárdenas Cruz, A., Roca Guiseris, J. *Tratado de medicina intensiva*. Elsevier, España, S.L.U.
- Ginssberg, M. D., et al. (2013). High-dose albumin treatment for acute ischemic stroke (ALIAS): a phase 3, randomized, double-blind and placebo-control trial. *Lancet Neurol*; 12(11):1049-1058. Recuperado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929943/#!po=4.20561
- Gutiérrez Mercado, Y. K. et al. (2013). Increased Vascular Permeability in the Circumventricular Organs of Adult Rat Brain Due to Stimulation by Extremely Low Frequency Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 34: 145-155.
- Hong, J. M. et al. (2014). Therapeutic Hypothermia after Recanalization in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 45: 134-140.
- Howard, R. S. (2017). Hypoxic -ischemic brain injury following cardiac arrest. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 18:5
- Jain, K. K. (2019). Neuroprotection in Traumatic Brain Injury. In: *The Handbook of Neuroprotection*. Humana, New York, NY. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9465-6_4
- Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, 7: 97.
- Marañón M. C., et al. (2014). La neuroprotección en la isquemia cerebral: potencialidades del campo magnético. *Investigación y Saberes*, V-III (1):1-20.
- Niño-de Mejía, M. C. (2010). Protección cerebral. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 33, 189-195.
- Pan, Y., et al. (2013). Effects of PEMF on Microcirculation and Angiogenesis in a Model of Acute Hindlimb Ischemia in Diabetic Rats. *Bioelectromagnetics*, 34.
- Segura, T., Calleja, S., Jordan, J. (2008). Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke. *Expert Opin Phar-macother*, 9: 1071-85.
- Sidhu, S. S., Schulman, S. P., McEvoy, J. W. (2016). Curr Treat Options. *Cardio Med*, 18: 30. Doi: 10.1007/s11936-016-0454-x
- Tymianski, M. (2013). Novel Approaches to Neuroprotection Trials in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 44: 2942-2950.

ENCEFALOPATÍA METABÓLICA

Dr.C. Jesús Pérez Nellar

Kinnier Wilson fue el primero en utilizar el término encefalopatía metabólica (EM) para denominar la disfunción del sistema nervioso central producida por condiciones sistémicas. Este concepto no ha cambiado y en la actualidad se complementa con la demostración de mejoría de las manifestaciones neurológicas tras la corrección de la alteración bioquímica subyacente.

La encefalopatía metabólica es una condición frecuente en las unidades de cuidados intensivos, aunque en ocasiones no es reconocida y a veces es tratada de manera insuficiente, especialmente en los pacientes sedados y ventilados, en quienes la evaluación neurológica es más difícil. En contraste, su tratamiento temprano puede evitar complicaciones y daños estructurales irreversibles.

Fisiopatología

Un medio interno balanceado en agua, electrolitos, aminoácidos, neurotransmisores y sustratos metabólicos es primordial para el funcionamiento neuronal normal. También es importante que el flujo sanguíneo, la temperatura, la osmolaridad y el pH sean adecuados. Cuando una o varias de estas condiciones se altera, los sistemas polisinápticos más complejos, que incluyen la formación reticular y los circuitos relacionados con las funciones cognitivas superiores, son los primeros en afectarse. Las alteraciones de la conciencia, los trastornos cognitivos y los conductuales suelen ser la forma de presentación de la encefalopatía metabólica.

La encefalopatía metabólica es más común en los pacientes que tienen disminuida su reserva sináptica por demencia u otra enfermedad neurológica previa, así como una edad avanzada. Otros factores de riesgo son el déficit sensorial (visual o auditivo), restricción innecesaria, desnutrición y polimedicación.

Manifestaciones clínicas

El avance clínico puede ser muy rápido, como en la encefalopatía por hipoglucemia, pero más frecuentemente es subagudo. Las primeras manifestaciones de encefalopatía metabólica son el delirio o la confusión, posteriormente, si no se controla la causa, el paciente evoluciona hacia estados de estupor o coma. La mayoría de las veces las manifestaciones clínicas son inespecíficas y no permiten identificar la etiología.

Muchos pacientes se presentan letárgicos, en estupor o coma, típicamente sin signos neurológicos focales, pero al interrogar a los testigos se puede identificar un periodo previo de confusión o delirio. El delirio se caracteriza por fluctuaciones del nivel de vigilia, la que puede disminuir (obnubilación) o aumentar (excitación, agitación), desorientación, afectación de la atención y la

memoria reciente, trastornos perceptuales, especialmente ilusiones y alucinaciones visuales, así como cambios en el patrón circadiano de sueño y vigilia. Algunos casos pueden presentar crisis epilépticas generalizadas, aunque en ocasiones pueden ser focales o multifocales, si existe daño estructural cerebral por ictus u otra enfermedad anterior. También pueden ocurrir crisis epilépticas sin expresión motora, cuya identificación requiere monitoreo del electroencefalograma.

El examen neurooftalmológico es muy importante para diferenciar la encefalopatía metabólica de enfermedades estructurales del sistema nervioso. En la encefalopatía metabólica las pupilas generalmente son pequeñas, salvo que el paciente se encuentre bajo efecto de sustancias anticolinérgicas y los reflejos pupilares estén presentes, aun en pacientes en coma profundo. La motilidad ocular no se afecta y los ojos están bien alineados. Los reflejos oculocefálicos son simétricos, al igual que la respuesta vestibular calórica. La mayoría de los casos presenta ligera hipertonia, puede existir rigidez paratónica, espasticidad y signo de Babinski. En pacientes alertas es común observar un temblor grueso e irregular de 8-12 ciclos/s.

La asterixis, descrita en la encefalopatía hepática, puede observarse en la encefalopatía metabólica producida por otras causas; consiste en una pérdida brusca y breve del tono postural. Para ponerla en evidencia se extienden los brazos, muñecas y dedos del paciente, de manera característica ocurre una flexión brusca de la muñeca que rápidamente regresa a la posición previa en extensión, es el llamado *flapping tremor*. Este fenómeno puede evidenciarse también en la lengua extruida o con el cierre forzado de los ojos, pero ello requiere una mayor cooperación del paciente. La asterixis usualmente es bilateral, su presentación unilateral o asimétrica sugiere la existencia de una lesión estructural subyacente.

Las mioclonías multifocales son frecuentes en la encefalopatía metabólica. Consisten en un movimiento súbito, no rítmico, que afecta con preferencia a la musculatura proximal de las extremidades y la cara. En ocasiones se desarrolla un estado de mal mioclónico, especialmente en la encefalopatía secundaria a hipoxia-isquemia.

Los trastornos autonómicos son muy comunes en estos casos, aunque con frecuencia no son reconocidos por el médico. Provocan taquicardia, hipertensión, fiebre, diaforesis y arritmias respiratorias. Estas manifestaciones suelen fluctuar y producen variaciones inesperadas en los parámetros vitales del paciente.

Diagnóstico

La encefalopatía metabólica es un diagnóstico de exclusión en pacientes con disfunción cerebral global de presentación aguda o subaguda y evolución fluctuante, en quienes se ha descartado una lesión estructural primaria.

Es oportuno recordar que la evaluación neurológica de pacientes críticos puede verse limitada por el empleo de fármacos sedantes o anestésicos. En cada caso debe considerarse la presencia de efectos sedantes o bloqueadores neuromusculares y, si existe disfunción hepática o renal teniendo en cuenta la vida media de los fármacos empleados y su velocidad de eliminación.

El diagnóstico diferencial es muy amplio y se centra fundamentalmente en enfermedades estructurales o funcionales que afectan de manera difusa el sistema nervioso central (Tabla 97.1).

Aunque la mayoría de los casos con encefalopatía metabólica no tienen signos focales hay dos excepciones importantes: los estados de hiperglucemia e hipoglucemia, que pueden provocar crisis epilépticas o discinesias focales e incluso defecto motor y la encefalopatía de Wernicke en la que puede haber oftalmoplejía y ataxia.

Aunque la historia y el examen neurológico son esenciales, la evaluación diagnóstica generalmente necesita estudios de neuroimagen, resonancia magnética o tomografía computarizada y, ocasionalmente, del líquido cefaloraquídeo, para descartar lesiones estructurales, y electroencefalograma si se quiere excluir un estado epiléptico no convulsivo.

Tabla 97.1. Principales diagnósticos diferenciales de la encefalopatía metabólica

Condición	Indicios clínicos	Pruebas complementarias
Meningitis/encefalitis	Fiebre, cefalea, signos meníngeos	LCR, RM contrastada
Encefalitis autoinmune	Crisis focales, neoplasia sistémica	RM, anticuerpos específicos
Infiltración meníngea	Cefalea, signos meníngeos	LCR, RM contrastada
Estado epiléptico no convulsivo	Epilepsia previa, movimientos clónicos sutiles en boca u ojos	EEG
Endocarditis infecciosa	Fiebre, soplo cardiaco	Ecocardiograma
Infarto parietooccipital	Disfasia, hemianopsia, síndrome parietal	RM, TC
Trombosis venosa cerebral	Factor de riesgo (puerperio, trombofilia), cefalea, convulsiones	Angiografía, angio-TAC, angio-RM
Psicosis	Delirio bien estructurado, alucinaciones auditivas	Neuroimagen, LCR y EEG normales.

Una vez establecida la sospecha de encefalopatía metabólica, el siguiente paso es determinar su causa, lo que debe realizarse lo más rápido posible, ya que la encefalopatía es generalmente reversible si el tratamiento se inicia temprano, pero si esto no ocurre puede ser letal o dar lugar al desarrollo de lesiones estructurales secundarias que pueden dejar secuelas neurológicas irreversibles.

Etiología

Cuando se trata de pacientes con enfermedades previas conocidas como la insuficiencia hepática o renal, puede ser muy evidente la etiología y no ser necesario una búsqueda exhaustiva, sin embargo, es prudente que el equipo médico realice un ejercicio diagnóstico para buscar las posibles causas en todos los casos, aunque parezca obvia, ya que con frecuencia la etiología es multifactorial.

Causas frecuentes de encefalopatía metabólica:

- Encefalopatía por sepsis sistémica.
- Encefalopatía por hipoxia-isquemia:
 - Posparo.
 - *Postshock*.
 - Ahogamiento.
- Desequilibrio de agua y electrolitos:
 - Sodio, calcio, magnesio.
 - Estados hipo e hiperosmolares.
- Encefalopatía hepática.
- Encefalopatía urémica.
- Trastornos de la glucemia: hiperglucemia e hipoglucemia.
- Déficit hormonal: tiroides, paratiroides, hipófisis.
- Déficits nutricionales:
 - Vitamina B1 (Wernicke).
 - Otras (Pelagra, B12).
- Intoxicación por drogas y estados de abstinencia:
 - Medicamentos prescritos y no prescritos.
 - Drogas ilícitas.

- Alcohol.
- Sustancias tóxicas ambientales.
- Agentes físicos:
 - Hipertermia (golpe de calor) e hipotermia.
 - Electrocutación.
 - Politrauma (respuesta inflamatoria sistémica).

El examen físico puede ofrecer datos etiológicos importantes, tales como ictero, ascitis y circulación colateral en la encefalopatía hepática, aliento cetónico en la cetoacidosis, temblor y diaforesis en la hipoglucemia u oftalmoplejia en la encefalopatía de Wernicke; sin embargo, la mayoría de las veces se requieren investigaciones complementarias para revelar la causa y determinar la contribución de los diferentes mecanismos cuando la etiología es multifactorial.

Investigaciones complementarias básicas para el diagnóstico etiológico:

- Glucemia (Inmediata con glucómetro).
- Oximetría de pulso (Inmediata).
- Conteo hemático completo.
- Electrolitos.
- Gasometría.
- Pruebas de función hepática y renal.
- Estudios de imagen y cultivos de órganos y fluidos comprometidos por infecciones.
- Niveles plasmáticos de drogas y toxicología en casos seleccionados.

Pautas generales de tratamiento

Una vez reconocida la presencia de síntomas sugestivos de encefalopatía metabólica es prudente administrar tiamina por vía intravenosa y determinar con el glucómetro los niveles de glucemia para poner glucosa hipertónica si fuera necesario. Otra acción inmediata debe ser la revisión de los medicamentos, con vistas a discontinuar aquellos potencialmente neurotóxicos.

En algunos casos es necesario controlar la agitación, para ello se utiliza el haloperidol, aunque debe emplearse por el menor tiempo posible y vigilar el intervalo QT del electrocardiograma por el riesgo de *torsade de pointes*. No se recomienda su administración en las siguientes situaciones: estados de supresión de alcohol y benzodiazepinas, intoxicación por drogas anticolinérgicas, parkinsonismo.

La restricción física debe ser el último recurso en estos casos porque en general empeora la agitación, propicia que ocurran complicaciones como úlceras por presión y broncoaspiración y puede prolongar el periodo de confusión y delirio. Como alternativa se debe mantener la observación y el cuidado continuo, preferiblemente por un familiar que conviva con el paciente y pueda reconocer la alteración con facilidad. Finalmente, el tratamiento debe enfocarse hacia la corrección de la causa subyacente.

Causas específicas seleccionadas

De acuerdo con su frecuencia e importancia se eligen y pueden describirse, brevemente, algunas de las causas de la encefalopatía metabólica.

Encefalopatía por sepsis sistémica. Posiblemente se trate de la causa más frecuente de encefalopatía metabólica en las unidades de cuidados intensivos. Varios mecanismos se relacio-

nan con las manifestaciones neurológicas que presentan pacientes con infecciones sistémicas graves, incluyen trastornos microcirculatorios, alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, efecto de citoquinas, disminución de neurotransmisores monoaminérgicos, incremento de la concentración de octopamina (falso neurotransmisor) y microtrombosis cerebrales.

La presencia de encefalopatía metabólica por sepsis es un elemento de muy mal pronóstico y se asocia a una elevada mortalidad. El tratamiento consiste, inicialmente, en el control de la infección subyacente. En estos casos se debe prestar especial atención a la exclusión de una infección del sistema nervioso, con la búsqueda cuidadosa de signos de irritación meníngea. En muchos casos es prudente realizar una punción lumbar. El líquido cefaloraquídeo suele ser normal, aunque en algunos casos puede encontrarse una elevación de las proteínas como elemento aislado e inespecífico.

En el diagnóstico diferencial es importante considerar también la endocarditis infecciosa; además, la administración de algunos antibióticos como cefepime, imipenem y metronidazol pueden provocar crisis epilépticas y estado epiléptico no convulsivo, especialmente en los pacientes con una función renal disminuida, por lo que en casos seleccionados debe realizarse un electroencefalograma.

Encefalopatía por hipoxia-isquemia. Es producida por disminución del aporte de oxígeno o reducción mantenida del flujo sanguíneo cerebral. Puede ser provocada por hipoxemia sistémica (asfixia, insuficiencia respiratoria), alteración del transporte de oxígeno (anemia aguda, intoxicación por monóxido de carbono) o reducción del flujo sanguíneo cerebral global (paro cardíaco) (Fig. 97.1).

En términos prácticos, la hipoxia aislada raramente es responsable de la encefalopatía. En la mayoría de los casos la hipoxia conduce a hipotensión o parada cardíaca, de manera que la encefalopatía es secundaria a una combinación de hipoxia e isquemia. La hipoxia pura, tal como ocurre por ejemplo en la intoxicación por monóxido de carbono, produce con más frecuencia un síndrome subcortical de presentación tardía y curso subagudo. Episodios breves de hipoxia-isquemia pueden provocar encefalopatía transitoria, generalmente precedida de un coma de pocas horas de duración. Algunos síntomas residuales como confusión y amnesia pueden persistir por varios días y son causados por el daño neuronal selectivo en el hipocampo.

Si la noxa es muy intensa, ocurre una marcada pérdida neuronal que provoca coma profundo con afectación de los reflejos integrados en el tronco encefálico y trastorno de ventilación. El pronóstico es malo, casi siempre el paciente fallece, eventualmente en estado de muerte encefálica o evoluciona hacia un estado vegetativo.

Otros pacientes en coma conservan los reflejos del tronco encefálico; dentro de este grupo, algunos casos mejoran y pasan a tener niveles menores de compromiso neurológico, aunque otros quedan en estado vegetativo.

Las mioclonías son frecuentes en estos pacientes, habitualmente multifocales y de poca amplitud, aunque puede ocurrir un verdadero estado epiléptico mioclónico, con mioclonías multifocales sostenidas. Su persistencia por más de 30 min es de muy mal pronóstico. Las mioclonías de Lance-Adams aparecen días después del evento hipóxico-isquémico, se evocan al solicitar una postura al paciente, por ejemplo, mantener elevadas ambas extremidades superiores. Es frecuente que se acompañen de ataxia de la marcha. Su pronóstico es variable, puede haber una recuperación en días o meses o persistir con una invalidez significativa.

Establecer el pronóstico es de vital importancia en la evaluación. Las implicaciones emocionales, económicas y sociales, tanto para la familia del enfermo como para el equipo de salud son trascendentales. Los pacientes que despiertan durante las primeras 24 h suelen continuar mejorando de manera gradual (promedio 12 h), si no es así, el pronóstico en términos de mortalidad o evolución hacia estado vegetativo persistente es difícil de establecer.

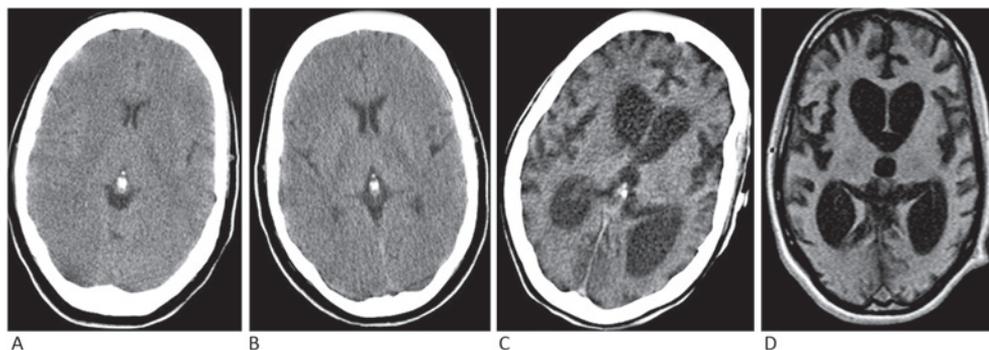


Fig. 97.1. Atrofia cerebral progresiva en paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica que evoluciona al estado vegetativo. A-C: Tomografía computarizada. A: Pocas horas después de parada cardio-respiratoria, B: 3 meses después, C: 18 meses después. D: Resonancia magnética obtenida a los 2 años de evolución.

La Academia Americana de Neurología ha emitido criterios pronósticos que en general son aceptados. Hacen énfasis en tres elementos clínicos: ausencia de reflejo pupilar, ausencia de reflejo corneal y respuesta motora al estímulo doloroso nula o con postura extensora. No obstante, deben ser evaluados de manera sistemática debido a los avances en los cuidados neurocríticos y en la reanimación después de la introducción de la hipotermia en la reanimación cardiopulmonar.

Algunos criterios para el pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica:

- La posibilidad de lograr vigilia disminuye del 50 % el primer día, al 20 % el tercero y al 10 % el séptimo.
- La demora en recuperar la vigilia hasta después del tercer día, generalmente se asocia a estado vegetativo persistente o estado de mínima conciencia posterior.
- Signos de mal pronóstico el primer día:
 - Estado mioclónico.
 - Desviación de la mirada conjugada vertical hacia arriba.
 - Pupilas fijas.
- Signos de mal pronóstico al tercer día:
 - Ausencia del reflejo fotomotor y corneal.
 - Ausencia de reflejo de retirada en respuesta al dolor.
 - Ausencia bilateral de la respuesta cortical en los potenciales evocados del nervio mediano.
- Signos que pueden prestarse a confusión:
 - El reflejo de retirada, en las primeras horas indica buen pronóstico. No obstante, su ausencia no descarta que ocurra recuperación.
 - La midriasis arrefléctica inmediata no es signo de mal pronóstico, puede influir en ella el uso de fármacos durante la reanimación.
- Otros elementos complementarios que indican mal pronóstico:
 - Patrón EEG de *burst-suppression* (la frecuencia de falsos positivos es muy elevada).
 - Niveles de enolasa sérica >33 mcg/L (existen falsos positivos).

Encefalopatía por hiponatremia. La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico que con más frecuencia se asocia a la encefalopatía metabólica. Cuando los niveles plasmáticos de sodio disminuyen de manera relativamente aguda, en el curso de pocas horas, ocurre edema cerebral y

el estado de conciencia se afecta, también pueden presentarse crisis epilépticas, aunque existan niveles de sodio relativamente altos, por encima de 120 mEq/L.

Si la hiponatremia es crónica (>48 h) y alcanza cifras <110 mEq/L estos valores suelen ser bien tolerados porque, aunque en su inicio ocurre algún grado de edema celular, después, con la salida de solutos y agua al espacio extracelular el volumen celular se compensa.

En esta fase crónica, si los niveles de sodio se incrementan muy rápido, la célula puede encogerse de forma brusca y provocar desmielinización osmótica, proceso que afecta a la protuberancia (mielinolisis pontina) (Fig. 97.2). Se asocia a coma, cuadriplejía o síndrome de enclaus-tramiento, también pueden afectarse otras regiones del encefalo (mielinolisis extrapontina).

La hiponatremia crónica debe corregirse gradualmente, a un ritmo inferior a 10 mEq/L/24 h.

El tratamiento debe asentarse sobre la correcta identificación del mecanismo subyacente. La tabla 97.2 ofrece una orientación general al respecto.

Tabla 97.2. Manejo de la encefalopatía por hiponatremia de acuerdo con su mecanismo de producción

Tipo de hiponatremia	Condiciones asociadas	Pilares del tratamiento
Hipertónica	Osmoles adicionales (hiperglucemia, manitol)	Tratamiento de la condición de base
Hipotónica/hipovolemia	Diuréticos, pérdidas gastrointestinales, encefalopatía perdedora de sal, nefropatías	Hidratación con NaCl 0,9 %.
Hipotónica/hipervolemia	Insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico	Restricción de agua
Hipotónica/isovolemia	Secreción inadecuada de ADH, hipotiroidismo	Restricción de líquidos Si no mejora, NaCl 3 %



Fig. 97.2. Tomografía computarizada de un paciente con mielinolisis pontina central.

Encefalopatía hepática. En este tipo de encefalopatía se distinguen tres contextos relacionados:

- Fallo hepático agudo.
- Cirrosis con o sin conexiones portocava.
- Pacientes con conexiones portosistémicas sin alteraciones hepáticas.

El hallazgo anatomopatológico principal de la encefalopatía hepática es el edema celular; afecta especialmente a los astrocitos. Además, existen alteraciones bioquímicas resultado de la acumulación de amoníaco y otras sustancias como la reducción de los niveles de glutamato, la formación de falsos neurotransmisores y la activación de los receptores GABA por endozepinas (benzodiacepinas endógenas). El edema cerebral, significativo en los casos con hepatopatías agudas es tanto de tipo citotóxico como vasogénico, este último como consecuencia de alteraciones de la barrera hematoencefálica.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática varían de acuerdo con la intensidad del proceso y el contexto clínico. En caso de insuficiencia hepática aguda el inicio es brusco y el transcurso progresivo. Cuando se trata de una hepatopatía crónica el inicio es insidioso y el transcurso fluctuante.

En los casos crónicos la encefalopatía es precipitada por una ingestión masiva de proteínas, sangramiento digestivo, alcohol, fármacos (diuréticos, benzodiacepinas, opiáceos), infecciones o hipovolemia y la intensidad de los síntomas fluctúa según las variaciones en la exposición del paciente a dichos factores.

Las principales manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática son neuropsiquiátricas. La escala de West Haven las resume y establece pautas para cada estadio. En los estadios II y III pueden observarse alteraciones motoras (asterixis e hipertonia) y en la fase de coma es posible identificar signos de descerebración.

Escala de West Haven para la gradación de la encefalopatía hepática:

- Grado I. Manifestaciones clínicas:
 - Trastorno leve de la conciencia.
 - Euforia o ansiedad.
 - Disminución de la atención.
 - Dificultad para realizar sumas simples.
- Grado II. Manifestaciones clínicas:
 - Letargia o apatía.
 - Mínima desorientación temporal o espacial.
 - Discretos cambios de la personalidad.
 - Comportamiento inapropiado.
 - Dificultad para realizar restas simples.
- Grado III. Manifestaciones clínicas:
 - Somnolencia/semiesterpor con respuesta a estímulos verbales.
 - Intensa desorientación.
 - Confusión.
- Grado IV. Manifestaciones clínicas: Coma

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la observación clínica. Ante la presencia de cualquier alteración relacionada con el comportamiento, la actividad motora o la conciencia debe temerse el comienzo de una encefalopatía hepática, si el paciente padece de una hepatopatía. Es importante descartar las lesiones estructurales y otras causas de encefalopatía metabólica que pueden observarse en este tipo de pacientes, como las de causa nutricional o por desequilibrio electrolítico. Las técnicas de imagen se indican para descartar las lesiones estructurales, aunque en la encefalopatía hepática la resonancia magnética puede mostrar aumento de señal a nivel de los núcleos de la base, especialmente en *Globus pallidus*.

La tasa de amoniemia puede servir de ayuda, aunque no es un dato diagnóstico irrefutable para asegurar o descartar la encefalopatía hepática. El electroencefalograma muestra actividad lenta generalizada que fluctúa en intensidad a la par de los síntomas. Es frecuente observar ondas trifásicas (Fig. 97.3). El Doppler transcraneal se ha utilizado también para el monitoreo de los casos.

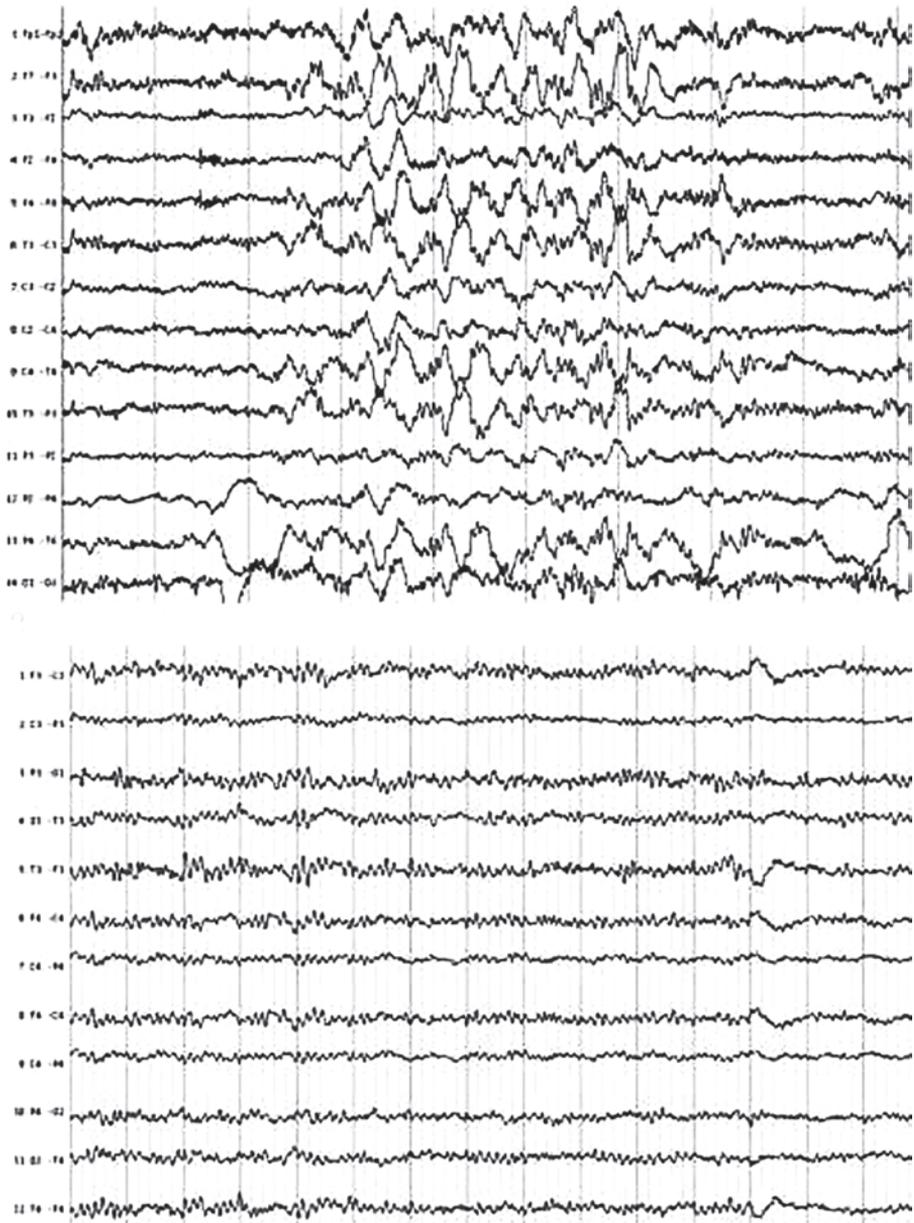


Fig. 97.3. Fluctuación de intensidad de las ondas trifásicas en electroencefalogramas de un paciente con encefalopatía hepática.

El trasplante hepático puede ser la solución definitiva para muchos casos, pero el tratamiento está enfocado hacia tres medidas esenciales:

- Identificar y eliminar, siempre que sea posible, el factor o los factores desencadenantes.
- Reducir la tasa de amoniemia, mediante la inhibición de su producción y difusión desde el intestino.
- Mantener o mejorar el estado nutricional y la volemia del paciente.

Para reducir la amoniemia pueden mencionarse otras medidas:

- Limpieza mediante enemas
- Disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol): vía oral o sonda nasogástrica en una dosis de 60-80 g/24 h en 3-4 tomas.
- Enemas: 200 g de lactulosa en 800 mL de agua, 2-3 veces/24 h.
- Antibióticos poco absorbibles: neomicina o paramomicina (2-4 g/24 h en 2-3 tomas) y metronidazol (250 mg c/8-12 h) por vía oral o a través de sonda nasogástrica.

Encefalopatía urémica. Habitualmente se observa en pacientes con insuficiencia renal cuando el filtrado glomerular cae por debajo del 15 % del valor normal. Las manifestaciones ocurren como consecuencia de la acumulación rápida de toxinas urémicas, disfunción de la ATPasa de membrana e incremento de los niveles de hormona paratiroidea. La intensidad de las manifestaciones clínicas y su progresión son directamente proporcionales a la rapidez con que se instala la insuficiencia renal, de manera que la encefalopatía es más intensa en pacientes con insuficiencia renal aguda que en los casos con insuficiencia renal crónica.

El trastorno es reversible con diálisis o trasplante, aunque si la diálisis se realiza muy rápido pueden ocurrir variaciones bruscas de la osmolaridad plasmática que generan un gradiente que favorece el flujo de agua hacia dentro de las células encefálicas y sobreviene un edema cerebral que provoca manifestaciones neurológicas en el contexto del llamado síndrome de desequilibrio posdiálisis. Esta complicación es más frecuente cuando los niveles predialíticos de urea son muy elevados y en presencia de acidosis.

Esta complicación es rara, ya que puede prevenirse ajustando la frecuencia y la duración de las sesiones de diálisis o administrando manitol durante el procedimiento.

El diagnóstico diferencial de la encefalopatía metabólica en pacientes con insuficiencia renal es complejo, ya que ellos están expuestos a otras causas potenciales de encefalopatía como trastornos electrolíticos, encefalopatía de Wernicke, intoxicación por drogas, encefalopatía hipertensiva, hematoma subdural, ictus e insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia renal y hepatopatías la sobrecarga de amoniaco puede ser inmanejable por el hígado, por lo que el riesgo de encefalopatía es elevado debido al efecto sinérgico de ambas condiciones para incrementar los niveles de amoniaco en el sistema nervioso central.

Encefalopatía por hipoglucemia. El encéfalo es dependiente de la glucosa, que constituye su fuente primaria de energía. Las primeras manifestaciones clínicas de la hipoglucemia se deben a la activación del sistema nervioso simpático (temblor, diaforesis, taquicardia). Si no se corrige el trastorno aparecen las manifestaciones (confusión, convulsiones, estupor y coma). Cuando la hipoglucemia es muy intensa o prolongada, puede ocurrir daño neuronal selectivo en el núcleo dentado del hipotálamo, núcleos basales y capas superficiales de la corteza cerebral y el paciente queda con secuelas cognitivas o epilepsia secundaria.

La hipoglucemia usualmente ocurre como resultado del tratamiento con insulina o por sobredosis de sulfonilureas, aunque también puede presentarse en el alcoholismo crónico y la insuficiencia hepática. La frecuencia de hipoglucemia es mayor cuando se utilizan protocolos muy estrictos para el control de la glucemia en las unidades de cuidados intensivos.

El tratamiento consiste en administración de bolos de dextrosa de 25-50 g (50-100 mL de dextrosa al 50 %), seguida de infusión de dextrosa al 5 % con monitoreo de la glucemia hasta que se considere necesario, de acuerdo con el tiempo estimado de duración del efecto causal. El glucagon también puede ser empleado, aunque en la práctica clínica cotidiana se utiliza poco.

Encefalopatía por hiperglucemia. La hiperviscosidad es clave en el desarrollo de la encefalopatía por hiperglucemia; es más precoz y frecuente en los estados hiperosmolares que en la cetoacidosis diabética. Aparte de la confusión, el estupor y el coma, comunes a otras encefalopatías metabólicas, la encefalopatía secundaria a hiperglucemia se caracteriza por déficits neurológicos focales que simulan ictus, incluyen hemiplejía, afasia, alteraciones del campo visual, hemicorea-balismo. En este último caso se puede observar el aumento de señal en el cuerpo estriado contralateral en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1. La administración de solución salina fisiológica e insulina, junto a la corrección de los trastornos electrolíticos asociados revierte la encefalopatía.

Encefalopatía de Wernicke. La encefalopatía de Wernicke es un trastorno neurológico agudo causado por la deficiencia de tiamina. Se observa principalmente en alcohólicos crónicos (por la interferencia del alcohol con el transporte activo gastrointestinal de la tiamina). Se presenta en otros tipos de déficit de esta vitamina, hiperemesis gravídica, alimentación endovenosa prolongada, secundaria a cirugía del tracto digestivo, insuficiencia renal y hemodiálisis, cáncer avanzado y otras causas.

Las manifestaciones clínicas clásicas conforman una tríada: movimientos oculares anormales, ataxia y síndrome confusional. Sin embargo, solo está presente en forma completa en un tercio de los casos. Algunos pacientes se presentan con síntomas inespecíficos, por lo que el diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha y en la rápida reversibilidad de la sintomatología tras la administración de tiamina. Sin tratamiento adecuado esta condición puede ser fatal.

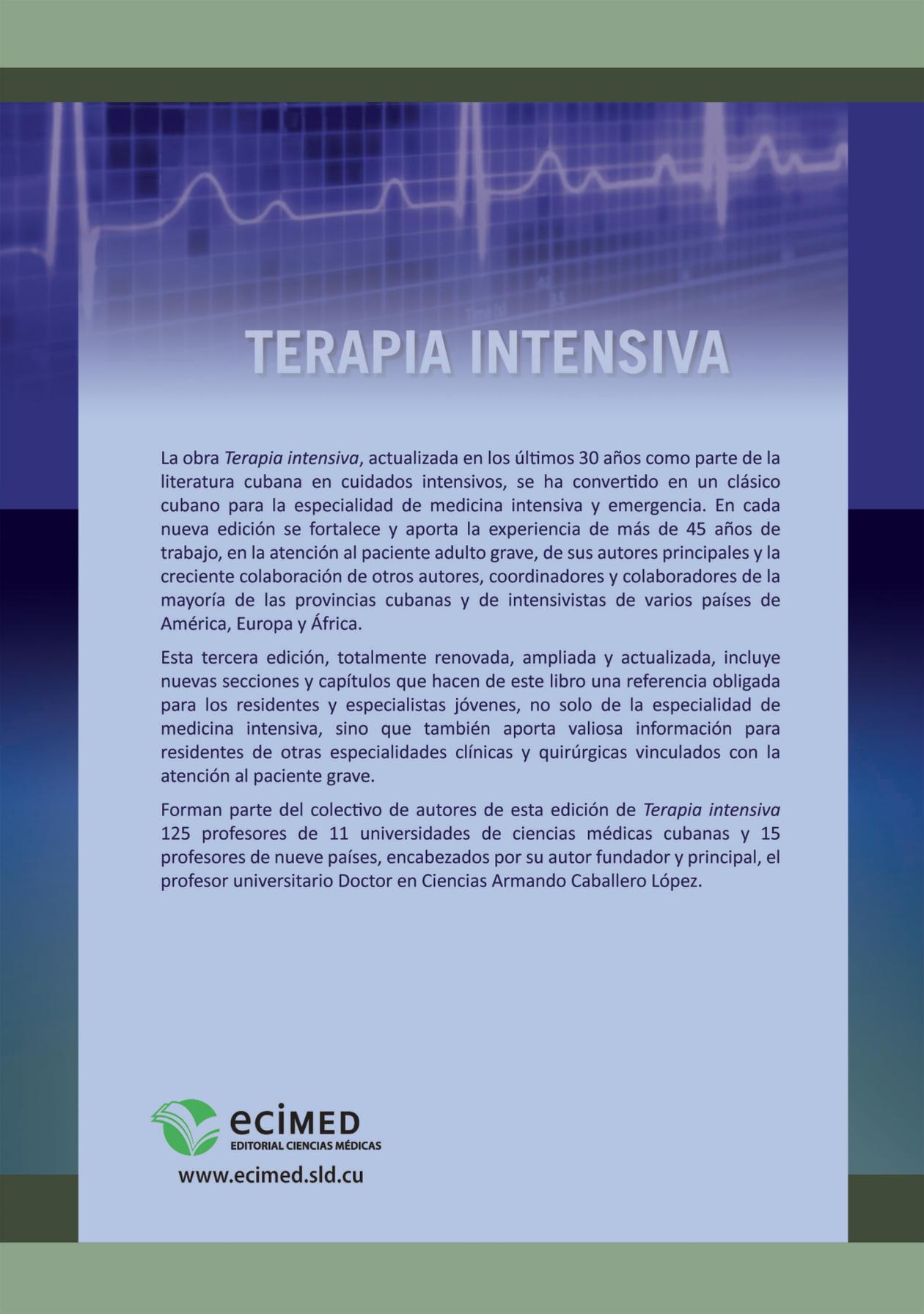
La resonancia magnética puede ser usada para la detección temprana. Los hallazgos se caracterizan por lesiones hiperintensas simétricas, bilaterales, localizadas predominantemente en el tálamo, tubérculos mamilares y región periacueductal. Tiene como limitaciones una baja sensibilidad (53 %), poca disponibilidad en determinados contextos clínicos y la necesidad de sedar a un paciente confuso y agitado para poder realizar el estudio.

Bibliografía

- Adam, N., Kandelman, S., Mantz, J., Chretien, F., Sharshar, T. (2013). Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11:211-21.
- Amodio, P. (2018). Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver International*; 38:966-975. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/liv.13752>
- Angel, M. J., Young, G. B. (2011). Metabolic encephalopathies. *Neurol Clin*, 29:837-82.
- Day, G. S., del Campo, C. M. (2014). Wernicke encephalopathy: a medical emergency. *CMAJ*, 186(8):E295.
- Finfer, S., Liu, B., Chittock, D. R., et al. (2012). Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*, 367:1108-18.
- Flierl, M. A., Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Stahel, P. F. (2010). Pathophysiology of septic encephalopathy-an unsolved puzzle. *Crit Care*, 14:165.
- Godinho, M. V. et al. (2018). Hypoxic, Toxic, and Acquired Metabolic Encephalopathies at the Emergency Room: The Role of Magnetic Resonance Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI*; 39:481-494. Recuperado de: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.01.005>
- Iacobone, E., Bailly-Salin, J., Polito, A., Friedman, D., Stevens, R. D., Sharshar, T. (2009). Sepsis associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*, 37:S331-6.
- Machado, C., Pérez-Nellar, J., Scherle, C., Pando, A., Korein, J. (2009). Cardio-respiratory reanimation: The brain is the target organ. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 20:148.

- McCandless, David W. (ed). (2009). *Metabolic Encephalopathy*. New York. Springer.
- Osiezagha, K., Ali, S., Freeman, C., Barker, N. C., Jabeen, S., Maitra, S. (2013). Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*, 10(4):26-32.
- Pérez Nellar, J., Machado, C., Rodríguez, R., Estévez, M., Chinchilla, M. (2012). Structural Neuroimaging Assessment of PVS patients. *Funct Neurol Rehabil Ergon*, 2(1):67-68.
- Robba, CH., Crippa, I. A., Taccone, F. S. (2018). Septic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18: 82. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0895-6>
- Samuels, M. A., Seifter, J. L. (2011). Encephalopathies caused by electrolyte disorders. *Semin Neurol*, 31:135-8.
- Seifter, J. L., Samuels, M. A. (2011). Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol*, 31:139-43.



The background of the page features a faint, light blue ECG (heart rate) line on a grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element. The overall color palette is a gradient of blues and greens.

TERAPIA INTENSIVA

La obra *Terapia intensiva*, actualizada en los últimos 30 años como parte de la literatura cubana en cuidados intensivos, se ha convertido en un clásico cubano para la especialidad de medicina intensiva y emergencia. En cada nueva edición se fortalece y aporta la experiencia de más de 45 años de trabajo, en la atención al paciente adulto grave, de sus autores principales y la creciente colaboración de otros autores, coordinadores y colaboradores de la mayoría de las provincias cubanas y de intensivistas de varios países de América, Europa y África.

Esta tercera edición, totalmente renovada, ampliada y actualizada, incluye nuevas secciones y capítulos que hacen de este libro una referencia obligada para los residentes y especialistas jóvenes, no solo de la especialidad de medicina intensiva, sino que también aporta valiosa información para residentes de otras especialidades clínicas y quirúrgicas vinculados con la atención al paciente grave.

Forman parte del colectivo de autores de esta edición de *Terapia intensiva* 125 profesores de 11 universidades de ciencias médicas cubanas y 15 profesores de nueve países, encabezados por su autor fundador y principal, el profesor universitario Doctor en Ciencias Armando Caballero López.



www.ecimed.sld.cu